

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REVLIMID® 2,5 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 5 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 7,5 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 10 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 15 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 20 mg Hartkapseln
 REVLIMID® 25 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

REVLIMID 2,5 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 2,5 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 73,5 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 5 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 5 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 147 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 7,5 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 7,5 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 144,5 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 10 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 10 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 294 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 15 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 15 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 289 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 20 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 20 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 244,5 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

REVLIMID 25 mg Hartkapseln
 Jede Kapsel enthält 25 mg Lenalidomid.
Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Kapsel enthält 200 mg Lactose (als wasserfreie Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

REVLIMID 2,5 mg Hartkapseln
 Blau-grüne/weiße Kapseln der Größe 4; 14,3 mm, mit dem Aufdruck „REV 2,5 mg“.

REVLIMID 5 mg Hartkapseln
 Weiße Kapseln der Größe 2; 18,0 mm, mit dem Aufdruck „REV 5 mg“.

REVLIMID 7,5 mg Hartkapseln
 Hellgelbe/weiße Kapseln der Größe 2; 18,0 mm, mit dem Aufdruck „REV 7,5 mg“.

REVLIMID 10 mg Hartkapseln
 Blau-grüne/hellgelbe Kapseln der Größe 0; 21,7 mm, mit dem Aufdruck „REV 10 mg“.

REVLIMID 15 mg Hartkapseln
 Hellblaue/weiße Kapseln der Größe 0; 21,7 mm, mit dem Aufdruck „REV 15 mg“.

REVLIMID 20 mg Hartkapseln
 Blaugrüne/hellblaue Kapseln der Größe 0; 21,7 mm, mit dem Aufdruck „REV 20 mg“.

REVLIMID 25 mg Hartkapseln
 Weiße Kapseln der Größe 0; 21,7 mm, mit dem Aufdruck „REV 25 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom

Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.

Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.

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 als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen 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.

Mantelzell-Lymphom

Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Revlimid-Behandlung muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Für alle nachfolgend beschriebenen Anwendungsgebiete gilt Folgendes:

- Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden modifiziert (siehe Abschnitt 4.4).
- Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung werden für den Umgang mit einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie oder -Neutropenie sowie jeder anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid-bedingt bewertet wird, empfohlen.

- Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Einsatz von Wachstumsfaktoren im Therapiemanagement der Patienten in Betracht gezogen 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

Dosierung

Neu diagnostiziertes multiples Myelom (NDMM)

- Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT)

Mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie soll nach adäquater hämatologischer Erholung im Anschluss an die ASZT bei Patienten ohne Nachweis einer Progression begonnen werden. Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1,0 × 10⁹/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < 75 × 10⁹/l ist.

Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt kontinuierlich 10 mg einmal täglich oral (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen), wobei diese Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt wird. Die Dosis kann nach 3 Zyklen Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf 15 mg einmal täglich oral erhöht werden, sofern der Patient die Behandlung verträgt.

• Schritte zur Dosisreduktion

	Initialdosis (10 mg)	Bei erhöhter Dosis (15 mg) ^a
Dosisstufe -1	5 mg	10 mg
Dosisstufe -2	5 mg (an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus)	5 mg
Dosisstufe -3	Nicht zutreffend	5 mg (an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus)
	Die Dosierung darf 5 mg (an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus) nicht unterschreiten	

^a Die Dosis kann nach 3 Zyklen Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf 15 mg einmal täglich oral erhöht werden, sofern der Patient die Behandlung verträgt.

• Thrombozytopenie

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 30 × 10 ⁹ /l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 30 × 10 ⁹ /l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe – 1 einmal täglich

Bei jedem weiteren Abfall unter $30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

• **Neutropenie**

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise ^a
Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung von 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

^a Wenn bei einer beliebigen Dosisstufe Neutropenie als einzige Toxizität auftritt, kann nach Ermessen des Arztes Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) zusätzlich angewendet und die Lenalidomid-Dosisstufe beibehalten werden.

• **Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression der Erkrankung bei Patienten, die nicht transplantierbar sind**

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ und/oder die Zahl der Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ ist.

Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason kann bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

• **Schritte zur Dosisreduktion**

	Lenalidomid ^a	Dexamethason ^a
Initialdosis	25 mg	40 mg
Dosisstufe -1	20 mg	20 mg
Dosisstufe -2	15 mg	12 mg
Dosisstufe -3	10 mg	8 mg
Dosisstufe -4	5 mg	4 mg
Dosisstufe -5	2,5 mg	Nicht zutreffend

^a Die Dosisreduktion für beide Arzneimittel kann unabhängig erfolgen.

• **Thrombozytopenie**

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus ^a
Wiederanstieg auf $\geq 50 \times 10^9/l$	Bei Wiederaufnahme der Behandlung im nächsten Zyklus Fortsetzung auf der nächst niedrigeren Dosisstufe

^a Bei Auftreten einer dosislimitierenden Toxizität (DLT) an > Tag 15 eines Zyklus wird die Lenalidomid-Behandlung mindestens für den Rest des jeweiligen 28-Tage-Zyklus unterbrochen.

• **Neutropenie**

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 1 \times 10^9/l$ bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe - 1 einmal täglich

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich.

Bei hämatologischer Toxizität kann die Dosis von Lenalidomid wieder auf die nächst höhere Dosisstufe gesteigert werden (bis zur Initialdosis), sobald sich die Knochenmarkfunktion gebessert hat (keine hämatologische Toxizität für mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bei einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ zu Beginn eines neuen Zyklus).

• **Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei nicht transplantierbaren Patienten**

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder die Zahl der Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ ist.

Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis beträgt Lenalidomid 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen über bis zu 9 Zyklen, Melphalan 0,18 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1 bis

4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen haben oder die die Kombinationstherapie wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen können, erhalten Lenalidomid als Monotherapie wie folgt: 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, bis zur Progression der Erkrankung.

• **Schritte zur Dosisreduktion**

	Lenalidomid	Melphalan	Prednison
Initialdosis	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dosisstufe -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dosisstufe -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dosisstufe -3	2,5 mg	Nicht zutreffend	0,25 mg/kg

^a Wenn bei einer beliebigen Dosisstufe Neutropenie als einzige Toxizität auftritt, ist Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) zusätzlich anzuwenden und die Lenalidomid-Dosisstufe beizubehalten.

• **Thrombozytopenie**

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 25 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid und Melphalan 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3) einmal täglich.

• **Neutropenie**

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$ ^a	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich.

^a Wenn der Patient bislang keine G-CSF-Therapie erhalten hat, ist mit der G-CSF-Therapie zu beginnen. An Tag 1 des nächsten Zyklus ist mit G-CSF je nach Bedarf weiterzubehandeln und die Lenalidomid-Dosis beizubehalten, wenn Neutropenie die einzige DLT war. Andernfalls ist die Dosierung zu Beginn des nächsten Zyklus um eine Dosisstufe zu reduzieren.

Multipl. Myelom mit mindestens einer Vortherapie

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

Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus. Die verschreibenden Ärzte sollten die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abwägen.

• Schritte zur Dosisreduktion

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

• 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 von 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.

• 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 von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich

Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.
--	---

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

• Schritte zur Dosisreduktion

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

• 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 ≥ 7 Tage oder Wiederanstieg der Thrombozytenzahl irgendwann auf $\geq 50 \times 10^9/l$	Fortsetzung von 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 von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3)

Absetzen von Lenalidomid

Bei Patienten, die innerhalb von 4 Monaten nach Therapiebeginn nicht zumindest ein geringfügiges erythrozytäres 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.

Mantelzell-Lymphom (MCL)

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

• Schritte zur Dosisreduktion

Initialdosis	25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -1	20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -2	15 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -3	10 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -4	5 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus
Dosisstufe -5	2,5 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus ¹ 5 mg jeden zweiten Tag an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus

¹ – In Ländern, in denen die 2,5 mg Kapsel verfügbar ist.

• Thrombozytopenie

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 50 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des großen Blutbildes (CBC) mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf $\geq 60 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1)

Bei jedem weiteren Abfall unter $50 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des großen Blutbildes mindestens alle 7 Tage
--	---

Wiederanstieg auf $\geq 60 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2, -3, -4 oder -5). Nicht unter Dosisstufe -5 dosieren.
---	--

• *Neutropenie*

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 1 \times 10^9/l$ für mindestens 7 Tage oder Abfall auf $< 1 \times 10^9/l$ in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur $\geq 38,5^\circ C$) oder Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des großen Blutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf $\geq 1 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1)
Bei jedem weiteren Abfall unter $1 \times 10^9/l$ für mindestens 7 Tage oder Abfall auf $< 1 \times 10^9/l$ in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur $\geq 38,5^\circ C$) oder Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 1 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (-2, -3, -4 oder -5). Nicht unter Dosisstufe -5 dosieren.

Tumor-Flare-Reaktion

Lenalidomid kann bei Patienten mit einer Grad-1- oder Grad-2-Tumor-Flare-Reaktion (TFR) ohne Unterbrechung oder Anpassung nach Ermessen des behandelnden Arztes fortgesetzt werden. Bei Patienten mit einer Grad-3- oder Grad-4-TFR ist die Behandlung mit Lenalidomid zu unterbrechen bis sich die TFR zu \leq Grad 1 gebessert hat; die Patienten können zur Kontrolle der Symptome entsprechend den Behandlungsleitlinien für eine Grad-1- und Grad-2-TFR behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alle Anwendungsgebiete

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 erst dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden, wenn 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 Hautausschläge, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) muss Lena-

lidomid abgesetzt werden. Wurde die Behandlung wegen derartiger Reaktionen beendet, sollte sie nicht wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

• Kinder und Jugendliche

Revlimid darf bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 5.1).

• Ältere Patienten

Zurzeit vorliegende pharmakokinetische Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Lenalidomid wurde in klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom bis 91 Jahre, bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen bis 95 Jahre und bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom bis 88 Jahre angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

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

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind

Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom ab 75 Jahren sollten sorgfältig untersucht werden, bevor eine Behandlung erwogen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten über 75 Jahren, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason behandelt werden, beträgt die Anfangsdosis Dexamethason 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus.

Für Patienten über 75 Jahren, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom ab 75 Jahren, die Lenalidomid erhielten, traten mit erhöhter Inzidenz schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen auf, die zum Behandlungsabbruch führten.

Eine Lenalidomid-Kombinationstherapie wurde von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom über 75 Jahren weniger gut vertragen als von jüngeren Patienten. Diese Patienten brachen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit (unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) häufiger ab als Patienten unter 75 Jahren.

Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie

Der Prozentsatz der Patienten mit multiplem Myelom im Alter von 65 Jahren und älter war in den Lenalidomid/Dexamethason- und Placebo/Dexamethason-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurde kein genereller Unterschied zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet, es kann jedoch eine erhöhte Prä-

disposition bei älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Myelodysplastische Syndrome

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.

Mantelzell-Lymphom

Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die mit Lenalidomid behandelt wurden, wurde insgesamt kein Unterschied in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren festgestellt.

• Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden; von Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion wird die Behandlung daher möglicherweise schlechter vertragen (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis sollte sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion und multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen oder Mantelzell-Lymphom ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden zu Beginn der Therapie und während der gesamten Behandlung folgende Dosisanpassungen empfohlen.

Es liegen keine Erfahrungen aus Phase-III-Studien bei terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialysepflicht) vor.

Multiples Myelom

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

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

² In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

Myelodysplastische Syndrome

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Initialdosis 5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1* 2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2* 2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	Initialdosis 2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1* 2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2* 2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	Initialdosis 2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1* 2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2* 2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)

* Empfohlene Schritte zur Dosisreduktion während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung bei Auftreten einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie oder -Thrombozytopenie oder einer anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid bedingt bewertet wird, wie oben beschrieben.

Mantelzell-Lymphom

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg einmal täglich ¹
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	7,5 mg einmal täglich ² 15 mg jeden zweiten Tag
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse einzunehmen.

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

² In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

Nach Beginn der Lenalidomid-Behandlung sollte eine spätere Dosisanpassung von Lenalidomid bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der patientenindividuellen Verträglichkeit der Behandlung, wie oben beschrieben, erfolgen.

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Revlimid Kapseln sollten an den vorgesehenen Behandlungstagen etwa zur gleichen Zeit oral eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden. Die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, mit oder ohne Mahlzeit, geschluckt werden.

Zur Entnahme der Kapsel aus der Blisterpackung wird empfohlen, die Kapsel nur an einem Ende herauszudrücken, um das Risiko zu verringern, dass sie sich verformt oder zerbricht.

4.3 Gegenanzeigen

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

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 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 ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch (eine Amenorrhöe nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus).
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie.
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

Beratung

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 Behandlung 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

he Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, 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).
- 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 Enthaltensamkeit 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 Intrauterin-pessar (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 im Rahmen einer Kombinationstherapie einnehmen und in geringerem Maße bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischen

Syndromen und Mantelzell-Lymphom, 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 Intrauterin-pessare sind zum Zeitpunkt der Insertion mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sowie mit unregelmäßigen vaginalen Blutungen assoziiert. Besonders bei Patientinnen mit Neutropenie sollte eine Antibiotika-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

Kupfer-freisetzende Intrauterin-pessare 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 ml.E./ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Vorschrift gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltensamkeit 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 muss innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung

Nachdem die Patientin mindestens 4 Wochen lang eine zuverlässige Empfängnisverhütung angewendet hat, muss ein 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.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung zur sicheren Entsorgung 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. Bei gebärfähigen Frauen kann die Verschreibung für höchstens 4 Wochen, bei allen anderen Patienten für höchstens 12 Wochen ausgestellt werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren sowie innerhalb der ersten 12 Monate bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason. 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) verbunden und dies wurde in geringerem Umfang unter Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beobachtet.

Bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen und Mantelzell-Lymphom war die Behandlung mit einer Lenalidomid-Monotherapie mit einem niedrigerem Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) verbunden als bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei Patienten mit multiplem Myelom ist die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse (vorwiegend Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) verbunden und dies wurde in geringerem Umfang unter Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beobachtet. Das Risiko für ATE ist bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid-Monotherapie behandelt werden, geringer als bei Patienten, die mit Lenalidomid-Kombinationstherapie behandelt werden.

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 erythropoese-stimulierenden Substanzen oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte erhöhen möglicherweise bei diesen Patienten auch das Thromboserisiko. Daher sollten erythropoese-stimulierende 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 Hämoglobin-Konzentration von mehr als 12 g/dl sollte zum Absetzen der erythropoese-stimulierenden 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-Bewertung

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 bei Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich ein großes Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden. Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom sollte die Überwachung im Behandlungszyklus 3 und 4 alle 2 Wochen erfolgen und danach zu Beginn eines jeden Zyklus. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren im Therapiemanagement der Patienten in Betracht ziehen. Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden.

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.

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

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben

Die Nebenwirkungen aus der Studie CALGB 100104 umfassten Ereignisse nach hochdosiertem Melphalan und ASZT (HDM/ASZT) sowie Ereignisse in der Phase der Erhaltungstherapie. Eine zweite Analyse identifizierte Ereignisse, die nach Beginn der Erhaltungstherapie auftraten. In Studie IFM 2005-02 stammten die Nebenwirkungen nur aus der Phase der Erhaltungstherapie.

Insgesamt wurde in den beiden Studien zur Bewertung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei NDMM-Patienten nach einer ASZT eine Grad-4-Neutropenie in den Lenalidomid-Erhaltungstherapie-Armen häufiger beobachtet als in den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen (32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 16,4% vs. 0,7% in der Studie IFM 2005-02). Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Neutropenie-Ereignisse, die zum Absetzen von Lenalidomid geführt haben, wurden bei 2,2% der Patienten in der Studie CALGB 100104 bzw. bei 2,4% der Patienten in der Studie IFM 2005-02 berichtet. Febrile Grad-4-Neutropenie wurde in beiden Studien in den Lenalidomid- und den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen vergleichbar häufig berichtet (0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 0,3% vs. 0%

in der Studie IFM 2005-02). Die Patienten sind anzuweisen, febrile Episoden unverzüglich zu melden; eine Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktionen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie wurde in den Studien zur Bewertung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei NDMM-Patienten nach einer ASZT, in den Lenalidomid-Erhaltungstherapie-Armen häufiger beobachtet als in den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen (37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 13,0% vs. 2,9% in der Studie IFM 2005-02). 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.

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden

Grad-4-Neutropenie wurde in den Studienarmen Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason in geringerem Umfang beobachtet als im Vergleichsarm (8,5% im Rd-Arm [kontinuierliche Therapie] bzw. Rd18-Arm [Behandlung über 18 wöchentliche Zyklen] im Vergleich zu 15% im Melphalan/Prednison/Thalidomid-Arm, siehe Abschnitt 4.8). Episoden einer febrilen Grad-4-Neutropenie entsprachen der Inzidenz im Vergleichsarm (0,6% bei den nach dem Schema Rd bzw. Rd18 mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,7% im Melphalan/Prednison/Thalidomid-Arm, siehe Abschnitt 4.8).

Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie wurde in den Rd- und Rd18-Armen in geringerem Umfang beobachtet als im Vergleichsarm (8,1% vs 11,1%).

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison war in klinischen Studien bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-4-Neutropenie verbunden (34,1% bei den Patienten, die mit Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt von Lenalidomid [MPR+R] bzw. Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt von Placebo [MPR+p] behandelt wurden, im Vergleich zu 7,8% bei den mit MPP+p behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Episoden einer febrilen Grad-4-Neutropenie wurden mit geringer Häufigkeit beobachtet (1,7% bei den mit MPR+R/MPR+p behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0% bei den mit MPP+p behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8).

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einer erhöhten Inzi-

denz einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (40,4 % bei den mit MPR+R/MPR+p behandelten Patienten im Vergleich zu 13,7 % bei den mit MPP+p behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8).

- Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie ist mit einer erhöhten Inzidenz einer 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 mit geringer Häufigkeit 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).

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie 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).

- Myelodysplastische Syndrome

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

- Mantelzell-Lymphom

Die Behandlung von Patienten mit Mantelzell-Lymphom mit Lenalidomid ist im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm mit einer höheren Inzidenz einer Grad-3- und Grad-4-Neutropenie verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenstörungen

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

Periphere Neuropathie

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das bekanntermaßen schwere periphere Neuropathie hervorrufen kann. Bei Langzeitanwendung von Lenalidomid zur Behandlung von neu diagnostiziertem multiplem Myelom wurde kein Anstieg von peripherer Neuropathie beobachtet.

Tumor-Flare-Reaktion und Tumorlyse-Syndrom

Da Lenalidomid eine antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu den Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) kommen. Ein TLS und eine Tumor-Flare-Reaktion (TFR) wurden bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) häufig beobachtet und gelegentlich bei Patienten mit Lymphomen, die mit Lenali-

domid behandelt wurden. Es liegen Berichte über tödlich verlaufene TLS unter der Behandlung mit Lenalidomid vor. Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind für das Auftreten eines TLS und einer TFR gefährdet. Bei der Einleitung einer Lenalidomid-Behandlung bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen, insbesondere während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung, und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. In seltenen Fällen wurde über ein TLS bei Patienten mit multiplem Myelom unter der Behandlung mit Lenalidomid berichtet; es liegen keine solchen Berichte für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen vor.

Tumorlast

- Mantelzell-Lymphom

Lenalidomid wird nicht für die Behandlung von Patienten mit hoher Tumorlast empfohlen, wenn alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Vorzeitiger Tod

In der Studie MCL-002 wurde insgesamt ein sichtbarer Anstieg der vorzeitigen Todesfälle (innerhalb von 20 Wochen) beobachtet. Patienten mit hoher Tumorlast bei Behandlungsbeginn haben ein erhöhtes Risiko eines vorzeitigen Todes, im Lenalidomid-Arm waren es 20 % (16/81) und im Kontrollarm 7 % (2/28). Im 52-Wochen-Zeitraum lagen die entsprechenden Zahlen bei 40 % (32/81) und 21 % (6/28) (siehe Abschnitt 5.1).

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie MCL-002 wurde während des Behandlungszyklus 1 bei 14 % (11/81) der Patienten mit hoher Tumorlast die Behandlung im Lenalidomid-Arm abgebrochen, gegenüber 4 % (1/28) in der Kontrollgruppe. Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch bei Patienten mit hoher Tumorlast während des Behandlungszyklus 1 im Lenalidomid-Arm waren unerwünschte Ereignisse, bei 64 % (7/11).

Patienten mit hoher Tumorlast sollten daher engmaschig auf Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), einschließlich Zeichen einer Tumor-Flare-Reaktion (TFR), überwacht werden. Bitte beachten Sie für Dosisanpassungen bei einer TFR den Abschnitt 4.2. Eine hohe Tumorlast war definiert als mindestens eine Läsion ≥ 5 cm im Durchmesser oder 3 Läsionen ≥ 3 cm.

Tumor-Flare-Reaktion

- Mantelzell-Lymphom

Eine sorgfältige Überwachung und Untersuchung auf eine TFR wird empfohlen. Patienten mit einem hohen „Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index“ (MIPI) bei Diagnose oder einer großen Tumormasse (mindestens eine Läsion mit ≥ 7 cm an ihrem größten Durchmesser) bei Behandlungsbeginn können in Bezug auf TFR gefährdet sein. Eine TFR kann ein Fortschreiten der Erkrankung (*Progressive Disease*, PD) imitieren. Patienten mit Grad-1- und Grad-2-TFR in den klinischen Studien MCL-002 und MCL-001 wurden mit Kortikosteroiden, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Opioid-Analgetika behandelt, um die TFR-Symptome

zu kontrollieren. Die Entscheidung bezüglich der therapeutischen Maßnahmen gegen die TFR sollte nach einer sorgfältigen klinischen Beurteilung des individuellen Patienten gefällt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Allergische Reaktionen

Es wurde über Fälle von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen bei mit Lenalidomid behandelten Patienten 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

Es wurde über schwere Hautreaktionen, darunter SJS, TEN und DRESS, bei Anwendung von Lenalidomid berichtet. Die Patienten sollten von Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen aufgeklärt werden und dazu aufgefordert werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie solche Symptome entwickeln. Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS, TEN oder DRESS muss 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.

Sekundäre Primärmalignome

In klinischen Studien wurde bei vorbehandelten Myelompatienten ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid/Dexamethason (3,98 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu den Kontrollgruppen (1,38 pro 100 Personenjahre) 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 nicht transplantierbaren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom wurde bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bis zur Progression erhielten (1,75 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Melphalan in Kombination mit Prednison (0,36 pro 100 Personenjahre) ein 4,9-facher Anstieg der Inzidenzrate hämatologischer SPM (Fälle von AML, MDS) beobachtet.

Ein 2,12-facher Anstieg der Inzidenzrate solider SPM wurde bei Patienten, die Lenalidomid (9 Zyklen) in Kombination mit Melphalan und Prednison erhielten (1,57 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Mel-

phalan in Kombination mit Prednison (0,74 pro 100 Personenjahre), beobachtet.

Bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression oder für 18 Monate erhielten, war die Inzidenzrate hämatologischer SPM (0,16 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (0,79 pro 100 Personenjahre) nicht erhöht.

Ein 1,3-facher Anstieg der Inzidenzrate solider SPM wurde bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression oder für 18 Monate erhielten (1,58 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (1,19 pro 100 Personenjahre) beobachtet.

Das mit Lenalidomid assoziierte erhöhte Risiko sekundärer Primärmalignome ist auch im Zusammenhang mit einem NDMM nach Stammzelltransplantation relevant. Gleichwohl dieses Risiko noch nicht vollständig charakterisiert wurde, sollte es bei der Erwägung und Anwendung von Lenalidomid unter diesen Rahmenbedingungen beachtet werden.

Die Inzidenzrate hämatologischer Malignome, vor allem AML, MDS und B-Zell-Malignome (einschließlich Hodgkin-Lymphom) betrug 1,31 pro 100 Personenjahre für die Lenalidomid-Arme und 0,58 pro 100 Personenjahre für die Placebo-Arme (1,02 pro 100 Personenjahre für Patienten, die nach einer ASZT Lenalidomid erhielten und 0,60 pro 100 Personenjahre für Patienten, die nach einer ASZT kein Lenalidomid erhielten). Die Inzidenz solider SPM betrug 1,36 pro 100 Personenjahre für die Lenalidomid-Arme und 1,05 pro 100 Personenjahre für die Placebo-Arme (1,26 pro 100 Personenjahre für Patienten, die nach einer ASZT Lenalidomid erhielten und 0,60 pro 100 Personenjahre für Patienten, die nach einer ASZT kein Lenalidomid erhielten).

Das Risiko für das Auftreten hämatologischer SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und ASZT 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 gepoolten Analyse von zwei klinischen Studien zu Lenalidomid bei myelodysplastischen Syndromen mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko zeigten Patienten mit komplexer Zytogenetik das höchste geschätzte kumulative 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 Lenalidomid 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 Lenalidomid 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).

Progression zu anderen Malignomen bei Mantelzell-Lymphom

Beim Mantelzell-Lymphom stellen AML, B-Zell-Malignome und nicht-melanozytärer Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) potenzielle Risiken dar.

Lebererkrankungen

Bei Patienten, die mit Lenalidomid im Rahmen einer Kombinationstherapie behandelt wurden, 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 im Allgemeinen 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 schwerere 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 Arzneimitteln angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie mit Leberfunktionsstörungen assoziiert sind.

Infektionen mit oder ohne Neutropenie

Patienten mit multiplem Myelom sind anfällig für die Entwicklung von Infektionen, einschließlich Pneumonie. Bei Patienten mit NDMM, die nicht transplantierbar waren, wurde unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason eine höhere Rate von Infektionen beobachtet als unter der Kombination Melphalan, Prednison, Thalidomid (MPT). Ebenso wurde eine höhere Rate von Infektionen bei Patienten mit NDMM beobachtet, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhielten, im Vergleich zu solchen Patienten, die Placebo erhielten. Infektionen Grad ≥ 3 traten im Rahmen von Neutropenien bei weniger als einem Drittel der Patienten auf. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen müssen engmaschig überwacht werden. Alle Patienten sind anzuweisen, beim ersten Anzeichen einer Infektion (z.B. Husten, Fieber etc.) sofort einen Arzt aufzusuchen, um so durch eine frühzeitige Behandlung eine Verminderung des Schweregrades zu ermöglichen.

Virusreaktivierung

Es liegen Berichte über Fälle von Virusreaktivierung bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, darunter auch schwerwiegende Fälle mit Reaktivierung von Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Viren (HBV).

Einige Fälle von Virusreaktivierung hatten einen tödlichen Ausgang.

Einige Fälle von Herpes-Zoster-Reaktivierung führten zu disseminiertem Herpes Zoster, Herpes-Zoster-Meningitis oder Herpes-Zoster-Ophthalmicus und erforderten eine vorübergehende Unterbrechung oder ein permanentes Absetzen der Lenalidomid-Behandlung und eine adäquate antivirale Behandlung.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die zuvor mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert worden waren, über eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Infektion unter der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. In einigen Fällen führte dies zu einem akuten Leberversagen, was ein Absetzen von Lenalidomid und eine adäquate antivirale Behandlung erforderte. Vor dem Beginn einer Behandlung mit Lenalidomid ist daher der Hepatitis-B-Virus-Status zu bestimmen. Bei Patienten, die positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden, sollte ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hepatitis B herangezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn Lenalidomid bei zuvor mit HBV infizierten Patienten angewendet wird einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, jedoch HBsAg-negativ sind. Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie

Im Zusammenhang mit Lenalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML), einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. Die Fälle

wurden generell bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen berücksichtigen. Patienten sollten außerdem geraten werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken können, die dem Patienten nicht bewusst sind.

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

Wenn PML vermutet wird, muss eine weitere Dosierung bis zum Ausschluss von PML ausgesetzt werden. Nachdem PML bestätigt wurde, ist Lenalidomid dauerhaft abzusetzen.

Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom

Wenn Lenalidomid bei Patienten über 75 Jahren, mit ISS-Stadium III, ECOG PS ≤ 2 oder CLCr < 60 ml/min im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet wurde, war die Rate von Unverträglichkeiten (unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Behandlungsabbrüche) erhöht. Patienten sind unter Berücksichtigung von Alter, ISS-Stadium III, ECOG PS ≤ 2 oder CLCr < 60 ml/min auf ihre Eignung, eine Lenalidomid-Kombinationstherapie zu tolerieren, sorgfältig zu beurteilen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Katarakt

Insbesondere bei längerer Anwendung wurde bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten, über ein häufigeres Auftreten von Katarakt berichtet. Regelmäßige Kontrolle der Sehfähigkeit wird empfohlen.

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 Hepatozy-

ten bewirkte Lenalidomid in keiner der verschiedenen untersuchten Konzentrationen eine Induktion von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4/5. Daher ist bei einer alleinigen Einnahme 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 mehrerer 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 einmal täglich 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 klinischen Anwendung (höhere Lenalidomid-Dosen und begleitende Therapie mit Dexamethason) abweicht. Daher ist während der Behandlung mit Lenalidomid eine Überwachung der Digoxin-Konzentration angezeigt.

Statine

Bei Anwendung von Statinen mit Lenalidomid besteht ein erhöhtes Risiko für eine Rhabdomyolyse; möglicherweise beruht dieses lediglich auf der additiven Wirkung. Insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung ist daher eine verstärkte klinische und laborchemische Überwachung angezeigt.

Dexamethason

Die gleichzeitige Einnahme einer oder mehrerer Dosen Dexamethason (40 mg einmal täglich) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid bei wiederholter Einnahme (25 mg einmal täglich).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren

In vitro ist Lenalidomid ein P-gp-Substrat, jedoch kein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Einnahme mehrerer Dosen des starken P-gp-Inhibitors Chinidin (600 mg zweimal täglich) oder des moderaten P-gp-Inhibitors/-Substrats Temsirolimus (25 mg) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid (25 mg).

Die gleichzeitige Einnahme von Lenalidomid (25 mg) verändert nicht die Pharmakokinetik von Temsirolimus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des teratogenen Potenzials darf Lenalidomid nur im Rahmen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.4), außer es liegt ein verlässlicher Nachweis vor, dass die Patientin nicht gebärfähig ist.

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 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 an Ratten mit Lenalidomid-Dosen bis zu 500 mg/kg (etwa das 200- bis 500-Fache der Dosis für Menschen von 25 mg bzw. 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, Benommenheit, Somnolenz, Vertigo 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 **Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben**

Zur Bestimmung der Nebenwirkungen aus der Studie CALGB 100104 kam ein konservativerer Ansatz zur Anwendung. Die in Tabelle 1 beschriebenen Nebenwirkungen umfassten Ereignisse nach HDM/ASZT sowie Ereignisse in der Phase der Erhaltungstherapie. Eine zweite Analyse, die Ereignisse identifizierte, die nach Beginn der Erhaltungstherapie auftraten, lässt vermuten, dass die in Tabelle 1 aufgeführten Häufigkeiten möglicherweise höher sind als während der Phase der Erhaltungstherapie tatsächlich beobachtet. In der Studie IFM 2005-02 stammten die Nebenwirkungen nur aus der Phase der Erhaltungstherapie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie häufiger ($\geq 5\%$) als unter Placebo beobachtet wurden, waren:

- Pneumonien (10,6%; Sammelbegriff) aus der Studie IFM 2005-02
- Lungeninfektionen (9,4% [9,4% nach Beginn der Erhaltungstherapie]) aus der Studie CALGB 100104

Nebenwirkungen, die in der Studie IFM 2005-02 unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie häufiger als unter Placebo beobachtet wurden, waren: Neutropenie (60,8%), Bronchitis (47,4%), Diarrhoe (38,9%), Nasopharyngitis (34,8%), Muskelkrämpfe (33,4%), Leukopenie (31,7%), Asthenie (29,7%), Husten (27,3%), Thrombozytopenie (23,5%), Gastroenteritis (22,5%) und Fieber (20,5%).

Nebenwirkungen, die in der Studie CALGB 100104 unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie häufiger als unter Placebo beobachtet wurden, waren: Neutropenie (79,0% [71,9% nach Beginn der Erhaltungstherapie]), Thrombozytopenie (72,3% [61,6%]), Diarrhoe (54,5% [46,4%]), Hautausschläge (31,7% [25,0%]), Infektion der oberen Atemwege (26,8% [26,8%]), Fatigue (22,8% [17,9%]), Leukopenie (22,8% [18,8%]) und Anämie (21,0% [13,8%]).

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden

Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd und

Rd18) häufiger ($\geq 5\%$) als unter Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) beobachtet wurden, waren:

- Pneumonie (9,8%)
- Nierenversagen (auch akutes) (6,3%)

Nebenwirkungen, die unter Rd bzw. Rd18 häufiger als unter MPT beobachtet wurden, waren: Diarrhoe (45,5%), Fatigue (32,8%), Rückenschmerzen (32,0%), Asthenie (28,2%), Schlaflosigkeit (27,6%), Hautausschlag (24,3%), Appetitlosigkeit (23,1%), Husten (22,7%), Fieber (21,4%) und Muskelkrämpfe (20,5%).

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR+R) bzw. unter Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt von Placebo (MPR+p) häufiger ($\geq 5\%$) als unter Melphalan, Prednison und Placebo gefolgt von Placebo (MPp+p) beobachtet wurden, waren:

- Febrile Neutropenie (6,0%)
- Anämie (5,3%)

Nebenwirkungen, die unter MPR+R bzw. MPR+ p häufiger als unter MPp+p beobachtet wurden, waren: Neutropenie (83,3%), Anämie (70,7%), Thrombozytopenie (70,0%), Leukopenie (38,8%), Obstipation (34,0%), Diarrhoe (33,3%), Hautausschlag (28,9%), Fieber (27,0%), periphere Ödeme (25,0%), Husten (24,0%), Appetitlosigkeit (23,7%) und Asthenie (22,0%).

Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie

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, die unter der Kombination Lenalidomid/Dexamethason häufiger als unter der Kombination Placebo/Dexamethason beobachtet wurden, waren:

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

Die beobachteten Nebenwirkungen, die in den gepoolten klinischen Studien zum multiplen Myelom (MM-009 und MM-010) unter Lenalidomid und Dexamethason häufiger als unter Placebo und Dexamethason 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%).

Myelodysplastische Syndrome

Das gesamte Sicherheitsprofil von Lenalidomid 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 Nebenwirkungen traten tendenziell in den ersten 16 Wochen der Behandlung mit Lenalidomid auf.

Schwerwiegende 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%).

Mantelzell-Lymphom

Das Gesamtsicherheitsprofil von Lenalidomid bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom basiert auf den Daten von 254 Patienten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie der Phase II (MCL-002) (siehe Abschnitt 5.1).

Außerdem wurden Nebenwirkungen aus der unterstützenden Studie MCL-001 in die Tabelle 3 aufgenommen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die in der Studie MCL-002 im Lenalidomid-Arm häufiger (mit einem Unterschied von mindestens 2 Prozentpunkten) beobachtet wurden als im Kontrollarm, waren:

- Neutropenie (3,6%)
- Lungenembolie (3,6%)
- Diarrhoe (3,6%)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in der Studie MCL-002 im Lenalidomid-Arm häufiger auftraten als im Kontrollarm, waren Neutropenie (50,9%), Anämie (28,7%), Diarrhoe (22,8%), Fatigue (21,0%), Verstopfung (17,4%), Fieber (16,8%) und Hautausschlag (einschließlich allergische Dermatitis) (16,2%).

In der Studie MCL-002 wurde insgesamt ein sichtbarer Anstieg der vorzeitigen Todesfälle (innerhalb von 20 Wochen) beobachtet. Patienten mit hoher Tumorlast bei Behandlungsbeginn haben ein erhöhtes Risiko eines vorzeitigen Todes, im Lenalidomid-Arm waren es 20% (16/81) und im Kontrollarm 7% (2/28). Im 52-Wochen-Zeitraum lagen die entsprechenden Zahlen bei 39,5% (32/81) und 21% (6/28) (siehe Abschnitt 5.1).

Während des Behandlungszyklus 1 wurde bei 14% (11/81) der Patienten mit hoher Tumorlast die Behandlung im Lenalidomid-Arm abgebrochen, gegenüber 4% (1/28) in der Kontrollgruppe. Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch bei Patienten mit

hoher Tumorlast während des Behandlungszyklus 1 im Lenalidomid-Arm waren unerwünschte Ereignisse, bei 64 % (7/11). Eine hohe Tumorlast war definiert als mindestens eine Läsion ≥ 5 cm im Durchmesser oder 3 Läsionen ≥ 3 cm.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse 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 Nebenwirkungen sind in den nachstehenden Tabellen in die entsprechenden Kategorien eingeordnet und nach der in einer der klinischen Hauptstudien beobachteten höchsten Häufigkeit aufgeführt.

Tabellarische Zusammenfassung zur Monotherapie bei MM

Die nachfolgende Tabelle wurde anhand von Daten aus NDMM-Studien bei Patienten nach einer ASZT mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie erstellt. Im Hinblick auf die längere Behandlungsdauer bis zur Progression in den Lenalidomid-Armen gegenüber den Placebo-Armen erfolgte in den zulassungsrelevanten Studien zum multiplen Myelom keine Anpassung dieser Daten (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 13

Tabellarische Zusammenfassung zur Kombinationstherapie bei MM

Die nachfolgende Tabelle wurde anhand von Daten aus den Studien zum multiplen Myelom mit einer Kombinationstherapie zusammengestellt. Die Daten wurden nicht im Hinblick auf die längere Behandlungsdauer in den Lenalidomid-Armen, in denen die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt wurde, gegenüber den Vergleichsarmen in den zulassungsrelevanten Studien zum multiplen Myelom angepasst (siehe Abschnitt 5.1).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 14

Tabellarische Zusammenfassung zur Monotherapie

Die nachfolgenden Tabellen wurden anhand von Daten aus den Hauptstudien zur Monotherapie bei myelodysplastischen Syndromen und beim Mantelzell-Lymphom zusammengestellt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 16 und Tabelle 4 auf Seite 17

Tabellarische Zusammenfassung der nach Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen

Zusätzlich zu den oben aufgeführten, in den zulassungsrelevanten klinischen Studien festgestellten Nebenwirkungen werden in der nachstehenden Tabelle die Daten aus den Erfahrungen nach Markteinführung zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 18

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Teratogenität

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen verursacht. Die durch Lenalidomid in Affen verursachten Fehlbildungen sind vergleichbar mit denen, die für Thalidomid beschrieben sind (siehe Abschnitt 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

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben

Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach einer ASZT ist im Vergleich zu einer Placebo-Erhaltungstherapie mit einer größeren Häufigkeit von Grad-4-Neutropenie verbunden (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 16,4 % vs. 0,7 % in der Studie IFM 2005-02). Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Neutropenie-Ereignisse, die zum Absetzen von Lenalidomid geführt haben, wurden bei 2,2 % der Patienten in der Studie CALGB 100104 bzw. bei 2,4 % der Patienten in der Studie IFM 2005-02 berichtet. Febrile Grad-4-Neutropenie wurde in beiden Studien in den Lenalidomid- und den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen vergleichbar häufig berichtet (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 0,3 % vs. 0 % in der Studie IFM 2005-02).

Eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach einer ASZT ist mit einer größeren Häufigkeit von Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie verbunden im Vergleich zu einer Placebo-Erhaltungstherapie (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 13,0 % vs. 2,9 % in der Studie IFM 2005-02).

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden

Die Kombination von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einer geringeren Häufigkeit einer Grad-4-Neutropenie verbunden (8,5 % unter Rd und Rd18) im Vergleich zu MPT (15 %). Episoden febriler Grad-4-Neutropenie wurden mit geringer Häufigkeit beobachtet (0,6 % bei Rd und Rd18 im Vergleich zu 0,7 % unter MPT).

Die Kombination von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einer geringeren Häufigkeit einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (8,1 % unter Rd und Rd18) im Vergleich zu MPT (11 %).

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einer erhöhten Häufigkeit einer Grad-4-Neutropenie verbunden (34,1 % unter MPR+R/MPR+p im Vergleich zu MPp+p (7,8 %)). Es wurde eine erhöhte Häufigkeit von Episoden febriler Grad-4-Neutropenie beobachtet (1,7 % unter MPR+R/MPR+p im Vergleich zu 0,0 % unter MPp+p).

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom mit einer erhöhten Häufigkeit einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (40,4 % bei MPR+R/MPR+p) im Vergleich zu MPp+p (13,7 %).

- Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie

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

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplen Myelom ist mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (9,9 % bzw. 1,4 % bei den mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3 % bzw. 0,0 % bei den mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten).

- Patienten mit myelodysplastischen Syndromen

Bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen ist Lenalidomid mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie (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 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 erhöhten Inzidenz einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (37 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5 % der Patienten unter Placebo in der Phase-III-Studie).

- Patienten mit Mantelzell-Lymphom

Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist Lenalidomid mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Neutropenien verbunden (43,7 % bei den mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 33,7 % bei Patienten im Kontrollarm der Phase-II-Studie). Febrile Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie wurden bei 6,0 % der

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie behandelt wurden

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonien ^{◊,a} , Infektion der oberen Atemwege, neutropenische Infektion, Bronchitis [◊] , Influenza [◊] , Gastroenteritis [◊] , Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis Häufig Infektion [◊] , Harnwegsinfektion ^{◊,*} , Infektion der unteren Atemwege, Lungeninfektion [◊]	Sehr häufig Pneumonien ^{◊,a} , neutropenische Infektion Häufig Sepsis ^{◊,b} , Bakteriämie, Lungeninfektion [◊] , bakterielle Infektion der unteren Atemwege, Bronchitis [◊] , Influenza [◊] , Gastroenteritis [◊] , Herpes Zoster [◊] , Infektion [◊]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig Myelodysplastisches Syndrom ^{◊,*}	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie ^{^,◊} , febrile Neutropenie ^{^,◊} , Thrombozytopenie ^{^,◊} , Anämie, Leukopenie [◊] , Lymphopenie	Sehr häufig Neutropenie ^{^,◊} , febrile Neutropenie ^{^,◊} , Thrombozytopenie ^{^,◊} , Anämie, Leukopenie [◊] , Lymphopenie Häufig Panzytopenie [◊]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Hypokaliämie	Häufig Hypokaliämie, Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Parästhesie Häufig Periphere Neuropathie ^c	Häufig Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Häufig Lungenembolie ^{◊,*}	Häufig Tiefe Venenthrombose ^{^,◊,d}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten Häufig Dyspnoe [◊] , Rhinorrhoe	Häufig Dyspnoe [◊]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Nausea Häufig Erbrechen, Oberbauchschmerzen	Häufig Diarrhoe, Erbrechen, Nausea
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Abnormale Leberfunktionstests	Häufig Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Hautausschlag, trockene Haut	Häufig Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe Häufig Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, Asthenie, Fieber	Häufig Fatigue, Asthenie

◊ Als schwerwiegend gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei NDMM-Patienten nach einer ASZT

* Gilt nur für schwerwiegende Nebenwirkungen

^ Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

^a Der unerwünschte-Ereignisse(UE)-Sammelbegriff „Pneumonien“ umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: Bronchopneumonie, Lobärpneumonie, Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci, Pneumonie, Pneumonie durch Klebsiella, Pneumonie durch Legionella, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Streptokokken, virale Pneumonie, Lungenerkrankung, Pneumonitis

^b Der UE-Sammelbegriff „Sepsis“ umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: bakterielle Sepsis, Pneumokokkensepsis, septischer Schock, Staphylokokkensepsis

^c Der UE-Sammelbegriff „periphere Neuropathie“ umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie

^d Der UE-Sammelbegriff „tiefe Venenthrombose“ umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: tiefe Venenthrombose, Thrombose, Venenthrombose

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Pneumonie [◊] , Infektion der oberen Atemwege [◊] , bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊] , Nasopharyngitis, Pharyngitis, Bronchitis [◊] Häufig Sepsis [◊] , Sinusitis [◊]	Häufig Pneumonie [◊] , bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊] , Zellulitis [◊] , Sepsis [◊] , Bronchitis [◊]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Basalzellkarzinom ^{^,◊} , Plattenepithelkarzinom der Haut ^{^,◊,*}	Häufig Akute myeloische Leukämie [◊] , myelodysplastisches Syndrom [◊] , Plattenepithelkarzinom der Haut ^{^,◊,**} Gelegentlich Akute T-Zell-Leukämie [◊] , Basalzellkarzinom ^{^,◊} , Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie ^{^,◊} , Thrombozytopenie ^{^,◊} , Anämie [◊] , hämorrhagische Erkrankung [^] , Leukopenie Häufig Febrile Neutropenie ^{^,◊} , Panzytopenie [◊] Gelegentlich Hämolyse, autoimmunhämolytische Anämie, hämolytische Anämie	Sehr häufig Neutropenie ^{^,◊} , Thrombozytopenie ^{^,◊} , Anämie [◊] , Leukopenien Häufig Febrile Neutropenie ^{^,◊} , Panzytopenie [◊] , hämolytische Anämie Gelegentlich Hyperkoagulation, Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktion [^]	
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Hypokaliämie [◊] , Hyperglykämie, Hypokalzämie [◊] , Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust Häufig Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Dehydratation [◊] , Hyperkalzämie ⁺	Häufig Hypokaliämie [◊] , Hyperglykämie, Hypokalzämie [◊] , Diabetes mellitus [◊] , Hypophosphatämie, Hyponatriämie [◊] , Hyperurikämie, Gicht, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig Depression, Schlaflosigkeit Gelegentlich Libidoverlust	Häufig Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Periphere Neuropathien (ausgenommen motorische Neuropathie), Schwindel, Tremor, Störung der Geschmacksempfindung, Kopfschmerzen Häufig Ataxie, Gleichgewichtsstörungen	Häufig Schlaganfall [◊] , Schwindel, Synkope Gelegentlich Intrakranielle Blutung [^] , transitorische ischämische Attacke, zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen	Sehr häufig Katarakte, verschwommenes Sehen Häufig Reduzierte Sehschärfe	Häufig Katarakt Gelegentlich Erblindung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Taubheit (einschließlich Hypakusis), Tinnitus	
Herzerkrankungen	Häufig Vorhofflimmern [◊] , Bradykardie Gelegentlich Arrhythmie, QT-Zeit-Verlängerung, Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolen	Häufig Myokardinfarkt (auch akut) ^{^,◊} , Vorhofflimmern [◊] , kongestive Herzinsuffizienz [◊] , Tachykardie, Herzinsuffizienz [◊] , Myokardischämie [◊]
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie ^{^,◊} Häufig Hypotonie [◊] , Hypertonie, Ekchymosen [^]	Sehr häufig Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie ^{^,◊} Häufig Vaskulitis Gelegentlich Ischämie, periphere Ischämie, intrakranielle venöse Sinusthrombose

Fortsetzung Tabelle auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 2

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe [◊] , Nasenbluten [^]	Häufig Atemnotsyndrom [◊] , Dyspnoe [◊]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe [◊] , Obstipation [◊] , Bauchschmerzen [◊] , Nausea, Erbrechen, Dyspepsie Häufig Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen und Zahnfleischbluten) [^] , Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie Gelegentlich Colitis, Typhlitis	Häufig Diarrhoe [◊] , Obstipation [◊] , Bauchschmerzen [◊] , Nausea, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Abnormale Leberfunktionstests [◊] Gelegentlich Leberinsuffizienz [^]	Häufig Cholestase [◊] , abnormale Leberfunktionstests [◊] Gelegentlich Leberinsuffizienz [^]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Hautausschläge, Juckreiz Häufig Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, trockene Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Ekzem, Erythem Gelegentlich Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreaktion	Häufig Hautausschläge
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen [◊] , Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen [◊]), Arthralgie [◊] Häufig Muskelschwäche, Gelenksschwellung, Myalgie	Häufig Muskelschwäche, Knochenschmerzen [◊] , Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen [◊]) Gelegentlich Gelenksschwellung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig Nierenversagen (auch akut) [◊] Häufig Hämaturie [^] , Harnverhalt, Harninkontinenz Gelegentlich Erworbenes Fanconi-Syndrom	Gelegentlich Renale Tubulusnekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig Erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue [◊] , Ödeme (einschließlich periphere Ödeme), Fieber [◊] , Asthenie, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Myalgie, muskuloskeletale Schmerzen, Kopfschmerzen und Rigor) Häufig Brustschmerzen, Lethargie	Häufig Fatigue [◊] , Fieber [◊] , Asthenie
Untersuchungen	Häufig C-reaktives Protein erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Sturz, Prellungen [^]	

[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

[◊] Nebenwirkungen, die in klinischen Studien als schwerwiegend berichtet wurden, bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder mit Melphalan und Prednison behandelt wurden.

⁺ Bezieht sich nur auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

^{*} Über Plattenepithelkarzinom der Haut wurde in klinischen Studien an vorbehandelten Myelompatienten unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollen berichtet.

^{**} Über Plattenepithelkarzinom der Haut wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollen berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die mit Lenalidomid behandelt wurden[#]

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊]	Sehr häufig Pneumonie [◊] Häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊] , Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie ^{^,◊} , Neutropenie ^{^,◊} , Leukopenien	Sehr häufig Thrombozytopenie ^{^,◊} , Neutropenie ^{^,◊} , Leukopenien Häufig Febrile Neutropenie ^{^,◊}
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetitlosigkeit Häufig Eisenüberladung, Gewichtsverlust	Häufig Hyperglykämie [◊] , Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Häufig Veränderte Stimmung ^{◊,-}
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen Häufig Parästhesie	
Herzerkrankungen		Häufig Akuter Myokardinfarkt ^{^,◊} , Vorhofflimmern [◊] , Herzinsuffizienz [◊]
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypertonie, Hämatome	Häufig Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie ^{^,◊}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Nasenbluten [^]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe [◊] , Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen), Nausea, Erbrechen, Obstipation Häufig Mundtrockenheit, Dyspepsie	Häufig Diarrhoe [◊] , Nausea, Zahnschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Abnormale Leberfunktionstests	Häufig Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Hautausschläge, trockene Haut, Juckreiz	Häufig Hautausschläge, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen [◊] und Schmerzen in den Extremitäten), Arthralgie, Myalgie	Häufig Rückenschmerzen [◊]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Häufig Nierenversagen [◊]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Pharyngitis, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen)	Häufig Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Häufig Sturz

[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

[◊] Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei myelodysplastischen Syndromen in klinischen Studien.

⁻ 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.

Algorithmus, der für den Einschluss in die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) angewendet wurde: Alle mit dem Algorithmus für die Phase-III-Studie erfassten Nebenwirkungen sind in die europäische Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, mit der es in der Phase-II-Studie aufgetreten war.

Fortsetzung Tabelle 3

- # Für myelodysplastische Syndrome angewendeter Algorithmus:
 - Phase-III-Studie bei myelodysplastischen Syndromen (doppelblindes Sicherheitskollektiv, Unterschied zwischen Lenalidomid 5/10 mg und Placebo nach initialem Dosierungsschema, bei mindestens 2 Studienteilnehmern auftretend)
 - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 5 % der Patienten unter Lenalidomid und mindestens 2 % Differenz im prozentualen Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.
 - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder 4 bei 1 % der Patienten unter Lenalidomid und mindestens 1 % Differenz im prozentualen Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.
 - Alle unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei 1 % der Patienten unter Lenalidomid und mindestens 1 % Differenz im prozentualen Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo.
 - Myelodysplastische Syndrome in der Phase-II-Studie
 - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 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

Tabelle 4: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die mit Lenalidomid behandelt wurden

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊] , Nasopharyngitis, Pneumonie [◊] Häufig Sinusitis	Häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen) [◊] , Pneumonie [◊]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig Tumor-Flare-Reaktion	Häufig Tumor-Flare-Reaktion, Plattenepithelkarzinom der Haut ^{△,◊} , Basalzellkarzinom ^{△,◊}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie [△] , Neutropenie ^{△,◊} , Leukopenie [◊] , Anämie [◊] Häufig Febrile Neutropenie ^{△,◊}	Sehr häufig Thrombozytopenie [△] , Neutropenie ^{△,◊} , Anämie [◊] Häufig Febrile Neutropenie ^{△,◊} , Leukopenie [◊]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Hypokaliämie Häufig Dehydratation [◊]	Häufig Dehydratation [◊] , Hyponatriämie, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Dysgeusie, Kopfschmerzen, periphere Neuropathien	Häufig Periphere Neuropathien, Lethargie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Vertigo	
Herzerkrankungen		Häufig Myokardinfarkt (einschließlich akut) ^{△,◊} , Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie [◊]	Häufig Tiefe Venenthrombose [◊] , Lungenembolie ^{△,◊} , Hypotonie [◊]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe [◊]	Häufig Dyspnoe [◊]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe [◊] , Nausea [◊] , Erbrechen [◊] , Obstipation Häufig Bauchschmerzen [◊]	Häufig Diarrhoe [◊] , Bauchschmerzen [◊] , Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Hautausschläge (einschließlich allergische Dermatitis), Juckreiz Häufig Nächtliche Schweißausbrüche, trockene Haut	Häufig Hautausschläge
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen Häufig Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen, Muskelschwäche [◊]	Häufig Rückenschmerzen, Muskelschwäche [◊] , Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Häufig Nierenversagen [◊]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, Asthenie [◊] , periphere Ödeme, grippe- ähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber [◊] , Husten) Häufig Schüttelfrost	Häufig Fieber [◊] , Asthenie [◊] , Fatigue

[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[◊] Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei Mantelzell-Lymphom in klinischen Studien

Für das Mantelzell-Lymphom angewendeter Algorithmus:

- Kontrollierte Phase-II-Studie zum Mantelzell-Lymphom
 - Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei $\geq 5\%$ der Patienten im Lenalidomid-Arm und mit einem Unterschied von mindestens 2% bezüglich des Anteils zwischen Lenalidomid und dem Kontrollarm
 - Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei $\geq 1\%$ der Patienten im Lenalidomid-Arm und mit einem Unterschied von mindestens 1,0% bezüglich des Anteils zwischen Lenalidomid und dem Kontrollarm
 - Alle schwerwiegenden unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei $\geq 1\%$ der Teilnehmer im Lenalidomid-Arm und mit einem Unterschied von mindestens 1,0% bezüglich des Anteils zwischen Lenalidomid und dem Kontrollarm
- Einarmige Phase-II-Studie zum Mantelzell-Lymphom
 - Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei $\geq 5\%$ der Patienten
 - Alle unter der Behandlung aufgetretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4, die bei mindestens 2 Patienten berichtet wurden.
 - Alle schwerwiegenden unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, die bei mindestens 2 Patienten berichtet wurden.

Tabelle 5: Nebenwirkungen nach Markteinführung bei Patienten unter der Behandlung mit Lenalidomid

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus- Infektionen	Nicht bekannt Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus- Infektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Selten Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt Erworbene Hämophilie	
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt Abstoßung eines transplantierten soliden Organs	
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hyperthyreose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nicht bekannt Interstitielle Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Nicht bekannt Pankreatitis, gastrointestinale Perforation (einschließlich Divertikel-, Dünndarm- und Dickdarmperforationen) [^]
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt Akute Leberinsuffizienz [^] , toxische Hepatitis [^] , zytolytische Hepatitis [^] , cholestatische Hepati- tis [^] , gemischte zytolytische/cholestatische Hepatitis [^]	Nicht bekannt Akute Leberinsuffizienz [^] , toxische Hepatitis [^]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Gelegentlich Angioödem Selten Stevens-Johnson-Syndrom [^] , toxische epidermale Nekrolyse [^] Nicht bekannt Leukozytoklastische Vaskulitis, Arzneimittel- reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [^]

[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

mit Lenalidomid behandelten Patienten beobachtet, im Vergleich zu 2,4 % der Patienten im Kontrollarm.

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, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt werden, bzw. bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen und Mantelzell-Lymphom, die eine Lenalidomid-Monotherapie erhalten (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 Systemorganklassen 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 Gefäßkrankungen (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

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

Sekundäre Primärmalignome

In klinischen Studien bei vorbehandelten Myelompatienten unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollgruppen, in erster Linie Basalzellen- 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 HDM/ASZT einnahmen (siehe Abschnitt 4.4). Dieses vermehrte Auftreten wurde in klinischen Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multi-

plem Myelom, die Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison einnahmen, nicht beobachtet.

- 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 Lenalidomid 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 Transfusionsunabhängigkeit erreichten, eine niedrigere Progressionsrate zur AML beobachtet (11,1%), als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen (34,8%).

Lebererkrankungen

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

Rhabdomyolyse

Es wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet, einige davon, wenn Lenalidomid mit einem Statin angewendet wird.

Schilddrüsenstörungen

Es wurden Fälle von Hypothyreose und Fälle von Hyperthyreose berichtet (siehe Abschnitt 4.4 Schilddrüsenstörungen).

Tumor-Flare-Reaktion und Tumorlyse-Syndrom

In der Studie MCL-002 hatten etwa 10% der mit Lenalidomid behandelten Patienten eine TFR, verglichen mit 0% im Kontrollarm. Die meisten Ereignisse traten in Zyklus 1 auf, alle wurden als behandlungsbedingt bewertet und waren meist von Grad 1 oder Grad 2. Patienten mit einem hohen MIPI bei Diagnose und einer großen Tumormasse (mindestens eine Läsion mit ≥ 7 cm an ihrem größten Durchmesser) bei Behandlungsbeginn können in Bezug auf eine TFR gefährdet sein. In der Studie MCL-002 wurde bei jeweils einem Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ein TLS berichtet. In der unterstützenden Studie MCL-001 hatten ungefähr 10% der Teilnehmer eine TFR; alle gemeldeten Ereignisse waren entweder Schweregrad 1 oder 2 und alle wurden als behandlungsbezogen eingestuft. Die meisten Ereignisse traten in Zyklus 1 auf. Aus der Studie MCL-001 gab es keine Berichte über TLS (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Während der Behandlung mit Lenalidomid wurde über gastrointestinale Perforationen berichtet. Gastrointestinale Perforationen können zu septischen Komplikationen führen und einen tödlichen Ausgang nehmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

4.9 Überdosierung

Es liegen 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: Andere Immunsuppressiva. ATC-Code: L04 AX04.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Lenalidomid beinhaltet antineoplastische, antiangiogene, erythropoese-stimulierende 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- α und IL-6) durch Monozyten.

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

Lenalidomid bindet direkt an Cereblon, eine Komponente eines Cullin-RING-E3-Ubiquitin-Ligase-Enzym-Komplexes, welcher Desoxyribonukleinsäure (DNA) Damage-Binding-Protein 1 (DDB1), Cullin 4 (CUL4)

und den Cullin-Regulator 1 (Roc1) umfasst. In Gegenwart von Lenalidomid bindet Cereblon die Substratproteine Aiolos und Ikaros, bei denen es sich um lymphoide Transkriptionsfaktoren handelt; dadurch kommt es zu deren Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau, was wiederum zu zytotoxischen und immunmodulierenden Effekten führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid, wie nachfolgend beschrieben, in fünf Phase-III-Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom und in zwei Phase-III-Studien an Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom, sowie in einer Phase-III-Studie und einer Phase-II-Studie bei myelodysplastischen Syndromen und in einer Phase II-Studie bei Mantelzelllymphom.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

- Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 2-armigen, placebokontrollierten Vergleichsstudien der Phase III untersucht: CALGB 100104 und IFM 2005-02.

CALGB 100104

Für die Teilnahme waren Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit aktivem behandlungsbedürftigem MM und ohne bisherige Progression nach der initialen Therapie geeignet.

Patienten wurden innerhalb von 90–100 Tagen nach der ASZT im Verhältnis 1:1 auf die Lenalidomid- oder Placebo-Erhaltungstherapie randomisiert. Die Erhaltungsdosis betrug 10 mg einmal täglich an den Tagen 1–28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen (und wurde nach 3 Monaten auf 15 mg einmal täglich erhöht, sofern keine dosislimitierende Toxizität vorlag), und die Behandlung wurde bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt.

Der primäre Wirksamkeitseffekt in der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung oder des Todes, je nach dem, was zuerst eintrat; die Studie war nicht auf den Endpunkt des Gesamtüberlebens ausgelegt. Insgesamt wurden 460 Patienten randomisiert: 231 Patienten zu Lenalidomid und 229 Patienten zu Placebo. Die demographischen und krankheitsbedingten Charakteristika waren in beiden Armen ausgeglichen.

Die Studie wurde auf Empfehlungen des Datenüberwachungsausschusses nach Überschreiten der Grenze für eine vorab geplante Interimanalyse des PFS entblindet. Nach der Entblindung wurde es den Patienten im Placebo-Arm erlaubt, vor einer Progression der Erkrankung zum Erhalt von Lenalidomid zu wechseln.

Die Ergebnisse für das PFS bei Entblindung zeigten nach einer vorab geplanten Interimanalyse unter Verwendung eines Cutoff-Datums am 17. Dezember 2009 (15,5 Mo-

Tabelle 6: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Vom Prüfer beurteiltes PFS		
Mediane ^a PFS-Zeit, Monate (95 % KI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d	0,61 (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
Mediane ^a PFS2-Zeit, Monate (95 % KI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d	0,61 (0,48; 0,78); < 0,001	
Gesamtüberleben		
Mediane ^a OS-Zeit, Monate (95 % KI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8-Jahres-Überlebensrate, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	
Nachbeobachtungszeitraum		
Median ^f (Min, Max), Monate: alle überlebenden Patienten	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben;

^a Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

^b Das 95 % KI um den Median.

^c Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, bei welchem die mit den angegebenen Therapiearmen assoziierten Hazard-Funktionen verglichen werden.

^d Der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test der Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den angegebenen Behandlungsarmen.

^e Explorativer Endpunkt (PFS2). Lenalidomid, das von Studienteilnehmern im Placebo-Arm erhalten wurde, die vor einer Progression der Erkrankung nach Entblindung der Studie wechselten, wird nicht als Zweitlinientherapie erachtet.

^f Medianer Nachbeobachtungszeitraum nach der ASZT für alle überlebenden Studienteilnehmer.

Daten-Cutoff-Datum: 17. Dez. 2009 und 01. Feb. 2016

nate Nachbeobachtung) eine Senkung des Risikos für eine Progression der Erkrankung oder Tod um 62 % zugunsten von Lenalidomid (HR = 0,38; 95 % KI 0,27, 0,54; p < 0,001). Das mediane PFS insgesamt betrug 33,9 Monate (95 % KI NE, NE) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 19,0 Monaten (95 % KI 16,2, 25,6) im Placebo-Arm.

Der Vorteil beim PFS wurde sowohl in der Subgruppe der Patienten mit kompletter Remission (CR), als auch in der Subgruppe der Patienten, die keine CR erreicht hatten, beobachtet.

Die Studienergebnisse mit Cut-off 1. Februar 2016 werden in Tabelle 6 dargestellt.

IFM 2005-02

Patienten < 65 Jahren bei Diagnosestellung, die nach einer ASZT zum Zeitpunkt der hämatologischen Erholung zumindest eine stabile Erkrankung erreicht hatten, waren geeignet. Die Patienten wurden nach 2 Lenalidomid-Konsolidierungszyklen (25 mg/Tag an den Tagen 1–21 eines 28 Tage-Zyklus) im Verhältnis 1:1 entweder auf die Lenalidomid- oder Placebo-Erhaltungstherapie randomisiert (10 mg einmal täglich an den Tagen 1–28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen und nach 3 Monaten Erhöhung auf 15 mg einmal täglich, sofern keine dosislimitierende Toxizität vorlag). Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

Der primäre Endpunkt war das PFS von der Randomisierung bis zum Datum der Progression der Erkrankung oder des Todes, je nach dem, was zuerst eintrat; die Studie war nicht auf den Endpunkt des Gesamtüberlebens ausgelegt. Insgesamt wurden 614 Patienten randomisiert: 307 Patienten zu Lenalidomid und 307 Patienten zu Placebo.

Die Studie wurde auf Empfehlungen des Datenüberwachungsausschusses nach Überschreiten der Grenze für eine vorab geplante Interimanalyse des PFS entblindet. Nach der Entblindung durften die Patienten im Placebo-Arm erst nach einer Progression der Erkrankung zu einer Lenalidomid-Therapie wechseln. Die Behandlung im Lenalidomid-Arm wurde als proaktive Sicherheitsmaßnahme eingestellt, nachdem eine Ungleichgewichtung bei den SPM festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Ergebnisse für das PFS bei Entblindung zeigten nach einer vorab geplanten Interimanalyse unter Verwendung eines Cutoff-Datums am 7. Juli 2010 (31,4 Monate Nachbeobachtung) eine Senkung des Risikos für eine Progression der Erkrankung oder Tod um 48 % zugunsten von Lenalidomid (HR = 0,52; 95 % KI 0,41, 0,66; p < 0,001). Das mediane PFS insgesamt betrug 40,1 Monate (95 % KI 35,7, 42,4) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 22,8 Monaten (95 % KI 20,7, 27,4) im Placebo-Arm.

Der Vorteil beim PFS war in der Subgruppe der Patienten mit kompletter Remission

(CR) geringer als in der Subgruppe der Patienten, die keine CR erreicht hatten.

Das aktualisierte PFS unter Verwendung eines Cutoff-Datums am 1. Februar 2016 (96,7 Monate Nachbeobachtung) zeigt weiterhin einen Vorteil beim PFS: HR = 0,57 (95% KI 0,47, 0,68; $p < 0,001$). Das mediane PFS insgesamt betrug 44,4 Monate (39,6, 52,0) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 23,8 Monate (95% KI 21,2, 27,3) im Placebo-Arm. Im Hinblick auf das PFS2 betrug der beobachtete HR 0,80 (95% KI 0,66, 0,98; $p = 0,026$) für Lenalidomid im Vergleich zu Placebo. Das mediane PFS2 insgesamt betrug 69,9 Monate (95% KI 58,1, 80,0) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 58,4 Monate (95% KI 51,1, 65,0) im Placebo-Arm. Bezüglich des OS betrug der beobachtete HR 0,90: (95% KI 0,72, 1,13; $p = 0,355$) für Lenalidomid im Vergleich zu Placebo. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 105,9 Monate (95% KI 88,8, NE) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 88,1 Monate (95% KI 80,7, 108,4) im Placebo-Arm.

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten, 3-armigen Studie der Phase III (MM-020) an Patienten untersucht, die entweder mindestens 65 Jahre alt waren oder bei denen – wenn sie jünger als 65 Jahre waren – eine Stammzelltransplantation nicht durchgeführt werden konnte, weil sie diese ablehnten oder weil eine Stammzelltransplantation dem Patienten aus Kostengründen oder anderen Gründen nicht zur Verfügung stand. In der Studie (MM-020) wurde Lenalidomid plus Dexamethason (Rd) über 2 unterschiedlich lange Anwendungsdauern (d.h. bis zur Progression der Erkrankung [Arm Rd] oder über bis zu achtzehn 28-Tage-Zyklen [72 Wochen, Arm Rd18]) verglichen mit Melphalan, Prednison plus Thalidomid (MPT) über maximal zwölf 42-Tage-Zyklen (72 Wochen). Die Patienten wurden (1:1:1) auf einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach Alter (≤ 75 Jahre versus > 75 Jahre), Stadium (ISS-Stadien I und II versus Stadium III) und Land stratifiziert.

Die Patienten in den Armen Rd und Rd18 nahmen an den Tagen 1 bis 21 der 28-Tage-Zyklen entsprechend ihres Studienarms laut Prüfplan einmal täglich 25 mg Lenalidomid ein. Dexamethason 40 mg wurde einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus eingenommen. Initialdosis und Therapieschema für Rd und Rd18 wurden nach Alter und Nierenfunktion angepasst (siehe Abschnitt 4.2). Patienten über 75 Jahren erhielten eine Dexamethason-Dosis von 20 mg einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Alle Patienten erhielten während der Studie eine prophylaktische Antikoagulation (niedermolekulares Heparin, Warfarin, Heparin, niedrig dosierte Acetylsalicylsäure).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS). Insgesamt wurden 1623 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 535 Patienten auf Rd, 541 Patienten auf Rd18 und 547 Patienten auf MPT randomisiert wurden. Die demographischen und krankheitsbedingten Charakteristika der Patienten waren zu Studienbeginn zwischen den 3 Armen ausgewogen. Generell war die Erkrankung bei den Studienteilnehmern in einem fortgeschrittenen Stadium: 41% des gesamten Studienkollektivs wiesen ein ISS-Stadium III auf und 9% hatten eine schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [CLCr] < 30 ml/min). Das mediane Alter lag in den 3 Armen bei 73 Jahren.

Für eine aktualisierte Analyse des PFS, PFS2 und des Gesamtüberlebens (OS, *overall survival*) mit Cut-off 03. März 2014, in welcher der mediane Nachbeobachtungszeitraum für alle überlebenden Studienteilnehmer 45,5 Monate betrug, werden die Studienergebnisse in Tabelle 7 auf Seite 22 dargestellt.

- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Erhaltungstherapie bei nicht transplantierbaren Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 3-armigen Studie der Phase-III (MM-015) an Patienten beurteilt, die mindestens 65 Jahre alt waren und ein Serumkreatinin $< 2,5$ mg/dl aufwiesen. In der Studie wurde Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPR) mit oder ohne Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung verglichen mit der Kombination Melphalan plus Prednison über maximal 9 Zyklen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert. Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach Alter (≤ 75 Jahre versus > 75 Jahre) und Stadium (ISS-Stadien I und II versus Stadium III) stratifiziert.

Untersucht wurde in dieser Studie die Anwendung der Kombinationstherapie MPR (Melphalan 0,18 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen; Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen; und Lenalidomid 10 mg/Tag oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) zur Induktionstherapie über bis zu 9 Zyklen. Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen hatten oder die 9 Zyklen wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen konnten, erhielten anschließend die Erhaltungstherapie, beginnend mit Lenalidomid 10 mg oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen bis zur Progression der Erkrankung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Insgesamt wurden 459 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 152 Patienten auf MPR+R, 153 Patienten auf MPR+p und 154 Patienten auf MPp+p randomisiert wurden. Die demographi-

schon und krankheitsbedingten Charakteristika der Patienten waren zu Studienbeginn zwischen den 3 Armen ausgewogen; insbesondere wiesen etwa 50% der in jeden Arm aufgenommenen Patienten die folgenden Charakteristika auf: ISS-Stadium III und Kreatinin-Clearance < 60 ml/min. Das mediane Alter lag in den Armen MPR+R und MPR+p bei 71 Jahren und im Arm MPp+p bei 72 Jahren.

Für eine Analyse von PFS, PFS2, OS mit Stichtag April 2013, in welcher der mediane Nachbeobachtungszeitraum für alle überlebenden Studienteilnehmer 62,4 Monate betrug, werden die Studienergebnisse in Tabelle 8 auf Seite 23 dargestellt.

Unterstützende Studien in der Indikation neu diagnostiziertes multiples Myelom

Eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie (ECOG E4A03) wurde bei 445 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom durchgeführt; 222 Patienten wurden in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason und 223 in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus Dexamethason 40 mg/Tag an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 alle 28 Tage für die ersten vier Zyklen. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus niedrig dosiertes Dexamethason – 40 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 28 Tage. In der Gruppe Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason wurde bei 20 Patienten (9,1%) mindestens eine Behandlungsunterbrechung vorgenommen im Vergleich zu 65 Patienten (29,3%) im Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung.

In einer nachträglich durchgeführten Analyse wurde in der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 72,3 Wochen im Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason mit 6,8% (15/220) eine geringere Mortalität beobachtet als im Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung mit 19,3% (43/223).

Mit zunehmendem Beobachtungszeitraum geht der Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Lenalidomid/niedrig dosiertem Dexamethason jedoch tendenziell zurück.

Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

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,

Tabelle 7: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Vom Prüfer beurteiltes PFS – (Monate)			
Mediane ^a PFS-Zeit, Monate (95 % KI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (Monate)			
Mediane ^a PFS2-Zeit, Monate (95 % KI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Gesamtüberleben (Monate)			
Mediane ^a OS-Zeit, Monate (95 % CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % KI] ^c ; p-Wert ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Nachbeobachtungszeitraum (Monate)			
Median ^f (Min, Max): alle Patienten	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelom-Ansprechen^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Gesamtansprechen: CR, VGPR oder PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Ansprechdauer – (Monate)^h			
Median ^a (95 % KI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = Antimyelomtherapie; CR = komplette Remission; d = niedrig dosiertes Dexamethason; HR = Hazard Ratio; IMWG = Internationale Myelom-Arbeitsgruppe; IRAC = *Independent Response Adjudication Committee*; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; P = Prednison; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; Rd = Rd bis zur Dokumentation einer Progression der Erkrankung; Rd18 = Rd über ≥ 18 Zyklen; SE = Standardfehler; T = Thalidomid; VGPR = sehr gute partielle Remission (*Very Good Partial Response*); vs. = versus.

^a Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

^b Das 95 % KI um den Median.

^c Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, bei welchem die mit den angegebenen Therapiearmen assoziierten Hazard-Funktionen verglichen werden.

^d Der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Log-Rank-Test der Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den angegebenen Behandlungsarmen.

^e Explorativer Endpunkt (PFS2)

^f Der Median ist die univariate Teststatistik ohne Adjustierung für die Zensurierung.

^g Beste Beurteilung des adjudizierten Ansprechens während der Behandlungsphase der Studie (für Definitionen jeder Ansprechkategorie, Daten-Cutoff-Datum = 24. Mai 2013).

^h Daten-Cut-off = 24. Mai 2013

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 bis 21, und eine entsprechende Placebo-Kapsel einmal täglich an den Tagen 22 bis 28 ein. Die Patienten in der Placebo/Dexamethason (Placebo/Dex)-Gruppe nahmen während jedes 28-Tage-Zyklus eine Placebo-Kapsel an den Tagen 1 bis 28 ein. In den ersten 4 Zyklen der Therapie nahmen die Patienten beider Therapiegruppen einmal täglich 40 mg Dexametha-

son oral an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 ein. In den nachfolgenden 28-Tage-Zyklen wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 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 Len/Dex-Gruppe und 176 in der Placebo/Dex-Gruppe), und in der MM-010-Studie 351 Patienten (176 in der Len/Dex-Gruppe und 175 in der Placebo/Dex-Gruppe) ausgewertet.

In beiden Studien waren zu Studienbeginn die demographischen und krankheitsbedingten Charakteristika zwischen der Len/Dex- und der Placebo/Dex-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) Len/Dex gegenüber Dexamethason allein statistisch signifikant überlegen war ($p < 0,00001$). Ebenso waren in beiden Studien die komplette Remission und die Gesamtansprechrate im Len/Dex-Arm signifikant höher als im Placebo/Dex-Arm. Aufgrund dieser Analyseergebnisse erfolgte anschließend in beiden Studien eine Entblindung, um den Patienten in der Placebo/Dex-Gruppe eine Behandlung mit der Len/Dex-Kombination zu ermöglichen.

Es wurde eine Wirksamkeitsanalyse für den verlängerten Nachbeobachtungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 130,7 Wochen durchgeführt. In Tabelle 9 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 Len/Dex ($n = 353$) 60,1 Wochen (95 % KI: 44,3; 73,1) versus 20,1 Wochen (95 % KI: 17,7; 20,3) bei Patienten unter Placebo/Dex ($n = 351$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Patienten unter Len/Dex 48,1 Wochen (95 % KI: 36,4; 62,1) versus 20,0 Wochen (95 % KI: 16,1; 20,1) bei Patienten unter Placebo/Dex. Die mediane Behandlungsdauer betrug 44,0 Wochen (min: 0,1, max: 254,9) für Len/Dex und 23,1 Wochen (min: 0,3, max: 238,1) für Placebo/Dex. In beiden Studien bleiben die komplette Remission (CR), die partielle Remission (PR) sowie die Gesamtansprechrate (CR+PR) im Len/Dex-Arm signifikant höher als im Placebo/Dex-Arm. Das mediane Gesamtüberleben in der Analyse

Tabelle 8: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Vom Prüfer beurteiltes PFS – (Monate)			
Mediane ^a PFS-Zeit, Monate (95 % KI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs. MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (Monate) ^a			
Mediane ^a PFS2-Zeit, Monate (95 % KI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Gesamtüberleben (Monate)			
Mediane ^a OS-Zeit, Monate (95 % KI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Nachbeobachtungszeitraum (Monate)			
Median (Min, Max): alle Patienten	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Vom Prüfer beurteiltes Ansprechen des Myeloms n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabile Erkrankung (SD, <i>Stable Disease</i>)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ansprechen nicht beurteilbar (NE, <i>Not Evaluable</i>)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Vom Prüfer beurteilte Ansprechdauer (CR+PR) – (Monate)			
Median ^a (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CR = komplette Remission; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; p = Placebo; P = Prednison; PD = Progression der Erkrankung; PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; SD = Stabile Erkrankung; VGPR = sehr gute partielle Remission (*Very Good Partial Response*).

^a Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.

^o PFS2 (ein explorativer Endpunkt) war für alle Patienten (ITT) definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der Dritt-Linien-Antimyelomtherapie (AMT) oder Tod für alle randomisierten Patienten

des verlängerten Nachbeobachtungszeitraums der gepoolten Studien beträgt 164,3 Wochen (95 % KI: 145,1; 192,6) bei Patienten unter Len/Dex versus 136,4 Wochen (95 % KI: 113,1; 161,7) bei Patienten unter Placebo/Dex. Obwohl 170 der 351 für Placebo/Dex 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 Len/Dex im Vergleich zu Placebo/Dex (HR [*Hazard-Ratio*] = 0,833, 95 % KI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 24

Myelodysplastische Syndrome

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid wurden an Patienten mit transfusi-

onsabhängiger 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 Subpopula-

tion mit einer isolierten Deletion (5q) sind ebenfalls separat aufgeführt.

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 erythrozytäres Ansprechen zeigten, mussten von der Behandlung ausgeschlossen werden. Patienten mit einem wenigstens geringfügigen erythrozytären Ansprechen konnten die Behandlung bis zu einem Verlust des erythrozytären Ansprechens, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortsetzen. Patienten, die anfangs Placebo oder 5 mg Lenalidomid erhalten hatten und nach 16 Wochen Behandlung nicht mindestens ein geringfügiges erythrozytäres 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.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 24

In der Studie MDS-004 erreichte ein signifikant größerer Anteil von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen unter 10 mg Lenalidomid den primären Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit (> 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 Transfusionsunabhängigkeit betrug im Behandlungsarm mit 10 mg Lenalidomid 4,6 Wochen. Die mediane Dauer der Transfusionsunabhängigkeit 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 Er-

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen zum Stichtag für die verlängerte Nachbeobachtung – gepoolte Studien MM-009 und MM-010 (Stichtage 23. Juli 2008 bzw. 2. März 2008).

Endpunkt	Len/Dex (n = 353)	Placebo/Dex (n = 351)	
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses			HR [95 % KI], p-Wert^a
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
Ansprechrate			Odds Ratio [95 % KI], p-Wert^b
Gesamtansprechrate [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

Tabelle 10: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse – Studie MDS-004 (Doppelblindphase) und MDS-003, Intent-to-treat-Kollektiv

Endpunkt	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg† N = 69	5 mg†† N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 182 Tage) #	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 56 Tage) #	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 [∞]	NR	NR	114,4
Medianer Anstieg des Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

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

†† 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.

Verbunden mit einem Hgb-Anstieg von ≥ 1 g/dl

∞ Nicht erreicht (d. h. der Median wurde nicht erreicht)

gebnissen 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 ge-

ringfügiges zytogenetisches Ansprechen beobachtet.

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

Mantelzell-Lymphom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid wurde an Patienten mit Mantelzell-Lymphom in einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie der Phase II im Vergleich zu einer Monotherapie nach Wahl des Prüfarztes untersucht, bei

Patienten, die auf ihr letztes Behandlungsregime refraktär waren oder bei denen ein bis drei Rezidive aufgetreten sind (Studie MCL-002).

In die Studie wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom und einer in der CT messbaren Erkrankung aufgenommen. Die Patienten mussten eine geeignete Vorbehandlung mit mindestens einem vorausgegangenen chemotherapeutischen Kombinationsregime erhalten haben. Zudem durften sich die Patienten bei Studieneinschluss nicht für eine intensive Chemotherapie und/oder nicht für eine Transplantation qualifizieren. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Lenalidomid oder den Kontrollarm randomisiert. Die vom Prüfarzt gewählte Behandlung wurde vor der Randomisierung festgelegt und bestand aus einer Monotherapie mit entweder Chlorambucil, Cytarabin, Rituximab, Fludarabin oder Gemcitabin.

Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg einmal täglich während der ersten 21 Tage (T1 bis T21) der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen angewendet, bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz wurden mit einer niedrigeren Initialdosis Lenalidomid von 10 mg pro Tag nach dem gleichen Schema behandelt.

Die demographischen Ausgangsdaten waren zwischen dem Lenalidomid-Arm und dem Kontrollarm vergleichbar. Beide Patientenkollektive hatten ein medianes Lebensalter von 68,5 Jahren und es lag ein vergleichbares Verhältnis von Männern zu Frauen vor. Der ECOG-Leistungsstatus war zwischen beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Anzahl der Vorbehandlungen.

Primärer Wirksamkeitseindpunkt in der Studie MCL-002 war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die Wirksamkeitsergebnisse für das Intent-to-Treat (ITT)-Kollektiv wurden von dem unabhängigen Überprüfungsausschuss (IRC) bewertet und sind in der Tabelle weiter unten zusammengestellt.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 25

In der Studie MCL-002 wurde in der ITT-Population insgesamt ein sichtbarer Anstieg der Todesfälle innerhalb von 20 Wochen im Lenalidomid-Arm 13 % (22/170) gegenüber dem Kontrollarm 7 % (6/84) beobachtet. Bei Patienten mit hoher Tumormlast lagen die entsprechenden Zahlen bei 20 % (16/81) und 7 % (2/28) (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Tabelle 11. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse – Studie MCL-002, Intent-to-Treat-Kollektiv

	Lenalidomid-Arm N = 170	Kontrollarm N = 84
PFS		
PFS, median^a [95 % KI] ^b (Wochen)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sequentielles HR [95 % KI] ^e	0,61 [0,44; 0,84]	
Sequentieller Log-Rank-Test, p-Wert ^e	0,004	
Ansprechen^a, n (%)		
Komplette Remission (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Partielle Remission (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabile Erkrankung (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progression der Erkrankung (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nicht durchgeführt/fehlt	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % KI] ^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-Wert ^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % KI] ^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-Wert ^e	0,043	
Ansprechdauer, Median^a [95 % KI] (Wochen)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Gesamtüberleben		
HR [95 % KI] ^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-Rank-Test, p-Wert	0,520	

KI = Konfidenzintervall; CRR = komplette Ansprechrate (*Complete Response Rate*); CR= komplette Remission (*Complete Response*); CRu = unbestätigte komplette Remission; DMC = Datenüberwachungsausschuss (*Data Monitoring Committee*); ITT = Intent-to-treat-Kollektiv; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*; NZ = nicht zutreffend; ORR = Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*); PD = Progression der Erkrankung (*Progressive Disease*); PFS = Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); PR= partielle Remission (*Partial Response*); SCT = Stammzellentransplantation (*Stem Cell Transplantation*); SD = stabile Erkrankung (*Stable Disease*); SE = Standardfehler (*Standard Error*).

- ^a Der Median basierte auf der KM Schätzung.
- ^b Der Bereich wurde als 95 % KI über die mediane Überlebensdauer berechnet.
- ^c Der Mittelwert und der Medianwert sind univariate statistische Größen ohne Anpassung durch Zensur.
- ^d Die Stratifizierungsvariablen umfassten die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis (< 3 Jahre und ≥ 3 Jahre), die Zeit von der letzten vorausgegangenen systemischen Anti-Lymphom-Behandlung bis zur ersten Dosis (< 6 Monate und ≥ 6 Monate), vor SCT (ja oder nein), und MIPI bei Ausgangserhebung (geringes, mittleres und hohes Risiko).
- ^e Sequenzieller Test auf der Basis eines gewichteten Mittelwerts für eine statistische Auswertung mit dem Log-Rank-Test unter Verwendung des nicht stratifizierten Log-Rank-Tests für die Zunahme der Stichprobengröße und des unstratifizierten Log-Rank-Tests für die primäre Analyse. Die Gewichte basieren auf beobachteten Ereignissen zu dem Zeitpunkt, an dem das dritte DMC Meeting abgehalten wurde, und auf dem Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Ereignissen zum Zeitpunkt der primären Analyse. Die dazugehörige sequentielle HR und das entsprechende 95 % KI sind angegeben.

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. Mehrere

Dosen führen zu keiner ausgeprägten Akkumulation des Arzneimittels. Im Plasma liegt die relative Verfügbarkeit der S- bzw. R-Enantiomere von Lenalidomid bei etwa 56 % bzw. 44 %.

Bei gleichzeitiger Einnahme 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 Zulassung relevanten Hauptstudien 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 eingenommen

worden. Daher kann Lenalidomid unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass die orale Absorptionsrate von Lenalidomid bei MM-, MDS- und MCL-Patienten vergleichbar ist.

Verteilung

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

Nach Einnahme 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

Ergebnisse von *in-vitro*-Metabolismus-Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Lenalidomid nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird, was darauf hindeutet, dass metabolische Arzneimittelwechselwirkungen 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, CYP3A oder UGT1A1 hat. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Lenalidomid bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten dieser Enzyme klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen irgendeiner Art hervorruft.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass es sich bei Lenalidomid nicht um ein Substrat für das humane „Breast Cancer Resistance Protein“ (BCRP), die „Multidrug Resistance Protein“ (MRP)-Transporter MRP1, MRP2 und MRP3, die organischen Anionentransporter (OAT) OAT1 und OAT3, das organische Anionen-Transportpolypeptid 1B1 (OATP1B1), die organischen Kationentransporter (OCT) OCT1 und OCT2, das „Multidrug and Toxin Extrusion Protein“ (MATE) MATE1 sowie die organischen Kationentransporter „Novel“ (OCTN) OCTN1 und OCTN2 handelt.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf die menschliche Gallensäure-Effluxpumpe (BSEP) oder auf BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 oder OCT2 hat.

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 Le-

nalidomid zumindest in gewissem Umfang aktiv sezerniert.

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

Ältere Patienten

Zur Evaluierung der Pharmakokinetik von Lenalidomid bei älteren Patienten wurden keine spezifischen klinischen Studien durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen umfassten Patienten im Alter zwischen 39 und 85 Jahren und weisen darauf hin, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf die Clearance von Lenalidomid (Plasmaexposition) hat. Da ältere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 weisen darauf hin, dass mit abnehmender Nierenfunktion (< 50 ml/min) proportional die gesamte Lenalidomid-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 Kreatinin-Clearance > 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 einzigen 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Populationspharmakokinetische Analysen schlossen Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (N = 16, Gesamtbilirubin > 1 bis ≤ 1,5 × obere Normgrenze [ULN] oder AST > ULN) mit ein und weisen darauf hin, dass eine leicht eingeschränkte Leberfunktion keinen Einfluss auf die Clearance von Lenalidomid (Plasmaexposition) hat. Für Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Weitere intrinsische Faktoren

Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass Körpergewicht

(33–135 kg), Geschlecht, Ethnie und Art des hämatologischen Malignoms (MM, MDS oder MCL) bei erwachsenen Patienten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Lenalidomid haben.

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 angewendet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Lenalidomid bei dem Nachwuchs weiblicher Affen, die den Wirkstoff während der Schwangerschaft erhalten haben, zu äußerlichen Fehlbildungen, einschließlich nicht geöffnetem Anus oder Fehlbildungen der oberen bzw. unteren Extremitäten (verkürzte, verkürzte, missgebildete, malrotierte und/oder fehlende Gliedmaßenanteile, 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 Gaben 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

Kapselinhalt

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Kapselhülle

REVLIMID 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

REVLIMID 5 mg/ 25 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)

REVLIMID 7,5 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

REVLIMID 15 mg Hartkapseln

Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)

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 mit 7 Hartkapseln.

REVLIMID 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg Hartkapseln

Packungsgröße: 7 oder 21 Kapseln. Es stehen möglicherweise nicht alle Packungsgrößen zur Verfügung.

REVLIMID 7,5 mg/20 mg/25 mg Hartkapseln

Packungsgröße: 21 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Wenn das Lenalidomid-

Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Lenalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist zur sicheren Beseitigung, entsprechend den nationalen Anforderungen, an den Apotheker zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

REVLIMID 2,5 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

REVLIMID 5 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

REVLIMID 7,5 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/006

REVLIMID 10 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

REVLIMID 15 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

REVLIMID 20 mg Hartkapseln
EU/1/07/391/009

REVLIMID 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 letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt