▼ 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.

Revlimid 15 mg-Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 15 mg Lenalidomid.

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

Jede Kapsel enthält 289 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Blassblaue/weiße Kapseln der Größe 0, 21,7 mm, mit dem Aufdruck „REV 15 mg“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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 absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (absolute Neutrophilenzahl = ANC) < 1,0 x 10^9/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < 50 x 10^9/l ist.

Empfohlene Dosierung

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

Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten ab 75 Jahren beträgt die Initialdosis Dexamethason 20 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Dosis Lenalidomid für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion beträgt 10 mg einmal täglich.

Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung 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, werden Dosisanpassungen, wie unten beschrieben, empfohlen.

Schritte zur Dosisreduktion

	Lenalidomid	Dexamethason
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

- ***Thrombozytopenie***

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf <25 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus[a]
Wiederanstieg auf ≥50 x 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 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung

Wiederanstieg auf ≥1 x 10^9/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥0,5 x 109/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 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥0,5 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich.

Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Einsatz von Wachstumsfaktoren im Therapiemanagement der Patienten in Betracht gezogen werden.
Wenn die Lenalidomid-Dosis wegen einer hämatologischen DLT reduziert wurde, kann die Lenalidomid-Dosis im Ermessen des behandelnden Arztes auf die nächst höhere Dosisstufe (bis zur Initialdosis) wieder gesteigert werden, sofern die fortgesetzte Lenalidomid-/Dexamethason-Therapie zu einer verbesserten Knochenmarkfunktion geführt hat (keine DLT über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen und eine ANC ≥1.500/µl bei einer Thrombozytenzahl ≥100.000/µl zu Beginn eines neuen Zyklus auf der aktuellen Dosisstufe).

Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

Empfohlene Dosierung

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 4, 9 – 12 und 17 – 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden weiteren 28-Tage- Zyklus. Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die verschreibenden Ärzte sollten die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abwägen.
Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC <1,0 x 10^9/l und/oder die Zahl der Thrombozyten <75 x 10^9/l oder, abhängig von der Knochenmarksinfiltration durch Plasmazellen, die Zahl der Thrombozyten <30 x 10^9/l ist.

Empfohlene Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung

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

- ***Schritte zur Dosisreduktion***

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

- ***Thrombozytopenie***

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf <30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥30 x 10^9/l	Fortsetzung mit der Lenalidomid auf der Dosisstufe -1
Bei jedem weiteren Abfall unter 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥30 x 10^9/l	Fortsetzung mit der 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 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥0,5 x 10^9/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung mit der Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥0,5 x 10^9/l bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung mit Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter <0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥0,5 x 10^9/l	Fortsetzung mit der Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.

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

Alle Patienten

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 ≤ 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) oder eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) muss Lenalidomid 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 4.4).

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 angewendet (siehe Abschnitt 5.1).
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, mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom ab 75 Jahren sollten sorgfältig untersucht werden, bevor eine Behandlung erwogen wird (siehe Abschnitt 4.4).

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Bei Patienten über 75 Jahren, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason behandelt werden, beträgt die Initialdosis von Dexamethason 20 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus.
In klinischen Studien zu neu diagnostiziertem multiplem Myelom bei nicht transplantierbaren Patienten wurde eine Lenalidomid-Kombinationstherapie von Patienten über 75 Jahren weniger gut vertragen als von jüngeren Patienten. Diese Patienten brachen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit (unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) häufiger ab als Patienten unter 75 Jahren (siehe Abschnitt 4.4).

- Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

Der Prozentsatz der Patienten mit 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 Prädisposition bei älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden. Da ältere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 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 ≤ 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 zu verabreichen.

[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.

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

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 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. Wenn nach Vergessen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Einnahme noch nachholen. Wenn die Einnahme vergessen wurde und seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen sind, darf der Patient die Dosis nicht mehr nachholen, sondern muss die Einnahme zur gewohnten Zeit am nächsten Tag fortsetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- 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 amenorrhoisch*.
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie.
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

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

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

- Sie versteht das zu erwartende teratogene Risiko für das ungeborene Kind.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung.
- Auch wenn eine Frau im gebärfähigen Alter amenorrhoisch 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 Abschnitt 5.2).
Als Vorsichtsmaßnahme müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, folgende Voraussetzungen erfüllen:

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

sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat).

- 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 Enthaltsamkeit 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 Intrauterinpessar (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, 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 Intrauterinpessare sind zum Zeitpunkt der Insertion mit einem erhöhten Risiko für Infektionen sowie mit unregelmäßigen Vaginalblutungen assoziiert. Besonders bei Patientinnen mit Neutropenie sollte eine Antibiotika-Prophylaxe in Betracht gezogen werden.

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

Schwangerschaftstest

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

Männer

Während der Einnahme tritt Lenalidomid in äußerst geringen Mengen in der menschlichen Samenflüssigkeit auf und ist bei gesunden Probanden 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr in der Samenflüssigkeit nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung spezieller Patientenpopulationen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, während der gesamten Therapiedauer, während

Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat).

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Aufklärungsmaterial, Einschränkungen für die Verschreibung und Abgabe

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz- und Gefäßerkrankungen

Myokardinfarkt

Es liegen Berichte über Myokardinfarkte bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren 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) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (vorwiegend Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse) verbunden. Venöse thromboembolische Ereignisse wurden in geringerem Umfang unter Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom und unter Monotherapie bei myelodysplastischen Syndromen beobachtet. Siehe Abschnitte 4.5 und 4.8.

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Thromboembolie - einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose - müssen daher engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z.B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren. Die gleichzeitige Gabe von erythropoesestimulierenden Substanzen oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte erhöhen möglicherweise bei diesen Patienten auch das Thromboserisiko. Daher sollten erythropoesestimulierende 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 erythropoesestimulierenden Substanzen führen.

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

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

Neutropenie und Thrombozytopenie

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

- Neu diagnostiziertes multiples Myelom bei Patienten, die 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 vierwöchige 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). Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden, Dosisreduktionen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2)

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%). 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 bei Patienten, die 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 Inzidenz 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). 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.

- Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

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

Infektionen mit oder ohne Neutropenie

Patienten mit multiplem Myelom sind anfällig für die Entwicklung von Infektionen, einschließlich Pneumonie. Unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wurde eine höhere Rate von Infektionen beobachtet als unter MPT. 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Lenalidomid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).
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.
Tumorlyse-Syndrom
Da Lenalidomid antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu den Komplikationen eines Tumorlyse-Syndroms kommen. Gefährdet sind Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn.
Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
Allergische Reaktionen
Es wurde über Fälle von allergischen Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen 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
Über SJS und TEN wurde berichtet. Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS oder TEN muss Lenalidomid abgesetzt und soll nach einem Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. Bei anderen Formen von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Lenalidomid erwogen werden. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.
Lactoseintoleranz
Revlimid Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Nicht verbrauchte Kapseln
Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Behandlung an ihren Apotheker zurückzugeben.
Sekundäre Primärmalignome
In klinischen Studien wurde bei vorbehandelten Myelompatienten ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid/Dexamethason (3,98 pro 100 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 Melphalan 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.
In klinischen Studien an transplantierbaren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom wurde bei Patienten, die Lenalidomid unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und autologer Stammzelltransplantation (ASZT) erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, eine erhöhte Inzidenzrate hämatologischer SPM beobachtet (1,27 bis 1.56versus 0,46 bis 0,53 pro 100 Personenjahre). In klinischen Studien beobachtete Fälle von B-Zell-Malignomen (einschließlich Hodgkin-Lymphom) traten bei Patienten auf, die Lenalidomid nach ASZT erhielten.
Das Risiko für das Auftreten hämatologischer SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Revlimid 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 gegebenen-

falls eine Therapie einleiten.

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

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

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

Orale Kontrazeptiva

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

Warfarin

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

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 Verabreichung einer oder mehrerer Dosen Dexamethason (40 mg/Tag) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid bei wiederholter Verabreichung (25 mg/Tag).

Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren
In vitro ist Lenalidomid ein P-gp-Substrat, jedoch kein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung 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 Verabreichung von Lenalidomid (25 mg) verändert nicht die Pharmakokinetik von Temsirolimus.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn es bei einer Frau, die mit Lenalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie, überwiesen werden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten, der mit Lenalidomid behandelt wird, schwanger wird, wird empfohlen, sie zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie zu überweisen.
Während der Einnahme tritt Lenalidomid in äußerst geringen Mengen in der menschlichen Samenflüssigkeit auf und ist bei gesunden Probanden 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr in der Samenflüssigkeit nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme und unter Berücksichtigung spezieller Patientenpopulationen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist und nicht verhütet.
Schwangerschaft
Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere lebensbedrohliche Fehlbildungen 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, Schwindel, Somnolenz und verschwommenes Sehen berichtet. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die 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 (≥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%).
Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden
Schwerwiegenden 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 (≥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 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 Revlimid bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen stützt sich auf Daten von insgesamt 286 Patienten aus einer Phase-II-Studie und einer Phase-III-Studie (siehe Abschnitt 5.1). In der Phase-II-Studie wurden alle 148 Patienten mit Lenalidomid behandelt. In der Phase-III-Studie wurden während der doppelblinden Phase 69 Patienten mit 5 mg Lenalidomid, 69 Patienten mit 10 mg und 67 Patienten mit Placebo behandelt.

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung zur Kombinationstherapie

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

Die nachfolgende Tabelle wurde anhand von Daten aus 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).

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

Tabelle 1: 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), 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, Basalzell-

		karzinom, 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, Gewichtsverminderung ***Häufig*** Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Dehydratation	***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
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 (einschließ-	***Häufig*** Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Nausea, Erbrechen

	lich rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen und Zahnfleischbluten)^, Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie ***Gelegentlich*** Colitis, Typhlitis	
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 Knochenerkrankungen	***Sehr häufig*** Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen bzw. Beschwerden und Bindegewebsschmerzen bzw. -beschwerden, Arthralgie ***Häufig*** Muskelschwäche, Gelenksschwellung, Myalgie	***Häufig*** Muskelschwäche, Knochenschmerzen ***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, muskuloskelettale 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.

* 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.

Tabellarische Zusammenfassung zur Monotherapie

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, welche wegen myelodysplastischer Syndrome behandelt wurden, sind nachstehend nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000,

<1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die nachfolgende Tabelle wurde anhand von Daten aus den Hauptstudien zur Monotherapie bei myelodysplastischen Syndromen zusammengestellt.
Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle in die entsprechenden Kategorien eingeordnet und nach der in einer der klinischen Hauptstudien beobachteten höchsten Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 2: 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)◊
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^	***Häufig*** Bronchitis
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 Knochenerkrankungen	***Sehr häufig*** Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten), Arthralgie, Myalgie	***Häufig*** Rückenschmerzen◊
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		***Häufig*** Nierenversagen◊
Allgemeine Erkrankun-	***Sehr häufig***	***Häufig***

gen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Pharyngitis, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen)	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 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei myelodysplastischen Syndromen in der Phase-III-Studie gemeldet. Das Ereignis wurde nicht als Grad-3- oder Grad-4-Ereignis gemeldet.

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
- Algorithmus, der für den Einschluss in die Fachinformation (SmPC) angewendet wurde: Alle mit dem Algorithmus für die Phase-III-Studie erfassten Nebenwirkungen sind in die europäische Fachinformation aufgenommen worden. Für diese Nebenwirkungen wurde eine zusätzliche Kontrolle der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die mit dem Algorithmus der Phase-II-Studie erfasst wurden, durchgeführt, und wenn die Nebenwirkungshäufigkeit in der Phase-II-Studie höher war als in der Phase-III-Studie, wurde das Ereignis mit der Häufigkeit in die europäische Fachinformation aufgenommen, mit der es in der Phase-II-Studie aufgetreten war.

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.

Tabelle 3: Nach Markteinführung unter der Behandlung mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	***Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit***	***Grad 3/4 Nebenwirkungen/Häufigkeit***
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		***Selten*** Tumorlysesyndrom
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 Hepatitis^, 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

^ Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

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 Abschnitte 4.6 und 5.3).Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft eingenommen wird, ist beim Menschen ein teratogener Effekt von Lenalidomid zu erwarten.

Neutropenie und Thrombozytopenie

- ***Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden***

Die Kombination von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit einer geringeren Inzidenz einer Grad-4-Neutropenie verbunden (8,5% unter Rd und Rd18 im Vergleich zu 15% unter MPT). Episoden febriler Grad-4- Neutropenie wurden mit geringer Häufigkeit beobachtet (0,6% im Vergleich zu 0,7% unter MPT). Die Kombination von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit einer geringeren Inzidenz einer Grad-3- und Grad-4- Thrombozytopenie verbunden (8,1% unter Rd und Rd18 im Vergleich zu 11% unter MPT).

- ***Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden***

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

- ***Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie***

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem 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 multiplem 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).

- ***Myelodysplastische Syndrome***

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-Thrombozytopenien verbunden (37% der mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,5% der Patienten unter Placebo in der Phase-III-Studie).

Venöse Thromboembolie

Die Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien verbunden, und in geringe-

rem Maße auch bei Patienten, die mit Melphalan und Prednison behandelt werden, bzw. bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, die eine Lenalidomid-Monotherapie erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von erythropoesestimulierenden Substanzen oder tiefe Venenthrombosen in der Vorgeschichte erhöhen möglicherweise bei diesen Patienten das Thromboserisiko.

Myokardinfarkt

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

Hämorrhagische Erkrankungen

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

Allergische Reaktionen

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

Schwere Hautreaktionen

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

Sekundäre Primärmalignome

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

Akute myeloische Leukämie

- ***Multiples Myelom***

Fälle von AML wurden in klinischen Prüfungen an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom beobachtet, die Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder sofort nach einer hohen Dosis Melphalan und ASCT einnahmen (siehe Abschnitt 4.4). Dieses vermehrte Auftreten wurde in klinischen Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem 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. Das geschätzte kumulative 2-Jahres-Risiko für eine Progression zur AML betrug bei Patienten mit einer isolierten Del(5q)-Anomalie 13,8%, verglichen mit 17,3% bei Patienten mit del(5q) und einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie und 38,6% bei Patienten mit einem komplexen Karyotyp.

In einer Post-hoc-Analyse einer klinischen Studie zu Revlimid bei myelodysplastischen Syndromen betrug die geschätzte 2-Jahres-Progressionsrate zur AML 27,5% bei Patienten, die positiv für IHC- p53 waren, und 3,6% bei Patienten, die negativ für IHC-p53 waren (p=0,0038). Unter den Patienten, die positiv für IHC-p53 waren, wurde bei Patienten, die eine 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).

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten mit multiplem Myelom 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, erythropoesestimulierende 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.

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 wurde Lenalidomid – wie nachfolgend beschrieben – in zwei Phase-III-Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom und in zwei Phase-III-Studien an Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht durchgeführt werden kann

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 4 dargestellt:

Tabelle 4: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	Rd (N = 535)	***Rd18 (N = 540)***	***MPT (N = 542)***
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); <0,001		
PFS2[e] – (Monate)			
Median[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)			
Median[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 verabreicht; Rd18 = Rd über ≥ 18 Zyklen verabreicht; 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 Zensierung.
[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

Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungsmonotherapie 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- Erhaltungsmonotherapie 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 – 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 – 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 Erhaltungsmonotherapie, beginnend mit Lenalidomid 10 mg oral an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen bis zur Progression der Erkrankung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Insgesamt wur-

den 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 demographischen 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 5 dargestellt:

Tabelle 5: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	MPR+R (N = 152)	***MPR+p (N = 153)***	***MPp +p (N = 154)***
Vom Prüfer beurteiltes PFS – (Monate)			
Medianeᵃ 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) ¤			
Medianeᵃ 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)			
Medianeᵃ 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 Krankheit (SD, Stable Disease)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ansprechen nicht beurteilbar (NE, Not Evaluable)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Vom Prüfer beurteilte Ansprechdauer (CR+PR) – (Monate)			
Medianᵃ (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 Rate; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan; NE = nicht abschätzbar ; OS = Gesamtüberleben; p = Placebo; P = Prednison; PD = Progression der Erkrankung; PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; SD = stabile Krankheit; VGPR = sehr gute partielle Remission (very good partial response).

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

¤ 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

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 Ta-

gen 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, waren 45,6% 65 Jahre oder älter. Von den 704 ausgewerteten Patienten der MM-009- und MM-010 Studie waren 44,6% 65 Jahre oder älter.
In beiden Studien nahmen die Patienten in der Lenalidomid/Dexamethason (Len/Dex)-Gruppe während jedes 28-Tage-Zyklus einmal täglich 25 mg Lenalidomid oral an den Tagen 1 – 21, und eine entsprechende Placebo-Kapsel einmal täglich an den Tagen 22 – 28 ein. Die Patienten in der Placebo/Dexamethason (Placebo/Dex)-Gruppe nahmen während jedes 28-Tage-Zyklus eine Placebo- Kapsel an den Tagen 1 – 28 ein. In den ersten 4 Zyklen der Therapie nahmen die Patienten beider Therapiegruppen einmal täglich 40 mg Dexamethason oral an den Tagen 1 – 4, 9 – 12 und 17 – 20 ein. In den nachfolgenden 28-Tage-Zyklen wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 4 reduziert. In beiden Studien wurde die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Dosisanpassungen auf Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden waren in beiden Studien erlaubt.
Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die Zeit bis zur Progression (TTP, time to progression). Insgesamt wurden in der MM-009-Studie 353 Patienten (177 in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe und 176 in der Placebo/Dexamethason-Gruppe), und in der MM-010-Studie 351 Patienten (176 in der Lenalidomid/Dexamethason-Gruppe und 175 in der Placebo/Dexamethason-Gruppe) ausgewertet.
In beiden Studien waren zu Studienbeginn die demographischen und krankheitsbedingten Charakteristika zwischen der Lenalidomid/Dexamethason- und der Placebo/Dexamethason-Gruppe vergleichbar. Beide Patientengruppen wiesen ein mittleres Alter von 63 Jahren, mit einem vergleichbaren Anteil von Männern und Frauen, auf. Der Allgemeinzustand nach ECOG (ECOG performance status) in beiden Gruppen war vergleichbar, ebenso die Anzahl und Art der früheren Therapien.
Vorab geplante Interimanalysen beider Studien zeigten, dass hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes TTP (mediane Nachbeobachtungsdauer: 98,0 Wochen) Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Dexamethason allein statistisch signifikant überlegen war ($p < 0,00001$). Ebenso waren in beiden Studien die komplette Remission und die Gesamtansprechrate im Lenalidomid/Dexamethason-Arm signifikant höher als im Dexamethason/Placebo-Arm. Aufgrund dieser Analysenergebnisse erfolgte anschließend in beiden Studien eine Entblindung, um den Patienten in der Placebo/Dexamethason-Gruppe eine Behandlung mit der Lenalidomid/Dexamethason-Kombination zu ermöglichen.
Es wurde eine Wirksamkeitsanalyse für den verlängerten Nachbeobachtungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 130,7 Wochen durchgeführt. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen für den Nachbeobachtungszeitraum zusammengefasst – die Studien MM-009 und MM-010 wurden dabei gepoolt.
In dieser gepoolten Analyse des verlängerten Nachbeobachtungszeitraums betrug die mediane TTP bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason (n = 353) 60,1 Wochen (95% KI: 44,3; 73,1) versus 20,1 Wochen (95% KI: 17,7; 20,3) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason (n = 351). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason 48,1 Wochen (95% KI: 36,4; 62,1) versus 20,0 Wochen (95% KI: 16,1; 20,1) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason. Die mediane Behandlungsdauer betrug 44,0 Wochen (min: 0,1, max: 254,9) für Lenalidomid/Dexamethason und 23,1 Wochen (min: 0,3, max: 238,1) für Placebo/Dexamethason. In beiden Studien bleiben die komplette Remission (CR), die partielle Remission (PR) sowie die Gesamtansprechrate (CR+PR) im Lenalidomid/Dexamethason-Arm signifikant höher als im Dexamethason/Placebo-Arm. Das mediane Gesamtüberleben in der Analyse des verlängerten Nachbeobachtungszeitraums der gepoolten Studien beträgt 164,3 Wochen (95% KI: 145,1; 192,6) bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason versus 136,4 Wochen (95% KI: 113,1; 161,7) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason. Obwohl 170 der 351 für Placebo/Dexamethason randomisierten Patienten nach Progression der Erkrankung oder nach Entblindung der Studien Lenalidomid erhielten, zeigte sich in der gepoolten Analyse des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Placebo/Dexamethason (Hazards-Ratio = 0,833, 95% KI = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen zum Stichtag für die verlän-

gerte Nachbeobachtung – gepoolte Studien MM-009 und MM-010

Endpunkt	***Len/Dex (n=353)***	***Placebo/Dex (n=351)***	
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses			***Hazard-Ratio [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 (%)] Komplette Remission [n (%)]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p< 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p< 0,001

a: Zweiseitiger log-rank-Test zum Vergleich der Überlebenskurven zwischen den Behandlungsgruppen
b: Zweiseitiger kontinuitätskorrigierter Chi-Quadrat-Test

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Lenalidomid wird bei gesunden Freiwilligen nach oraler Gabe unter Nüchternbedingungen rasch absorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 2 Stunden nach Einnahme. Bei Patienten wie auch bei gesunden Freiwilligen steigen die Maximalkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur Dosis an. 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 Verabreichung mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wird bei gesunden Freiwilligen das Ausmaß der Resorption vermindert, so dass es zu einer etwa 20%igen Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer 50%igen Abnahme der C_{max} im Plasma kommt. In den pivotalen Zulassungsstudien zum multiplen Myelom, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid nachgewiesen wurde, war das Arzneimittel allerdings unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht worden. Daher kann Lenalidomid unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

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

Verteilung

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

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

Biotransformation und Elimination

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 Verabreichung 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 Gallen-

säure-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 Lenalidomid 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 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 Wirkstoff-Clearance sinkt, was zu einem Anstieg der AUC führt. Die AUC erhöhte sich bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer, schwerer und terminaler Niereninsuffizienz um ungefähr das 2,5-, 4- bzw. 5-fache verglichen mit der Gruppe, in der Teilnehmer mit normaler Nierenfunktion und solche mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion gemeinsam vertreten waren. Die Halbwertszeit von Lenalidomid verlängerte sich von etwa 3,5 Stunden bei Patienten mit einer 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 x 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 oder MDS) 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 verabreicht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Lenalidomid bei dem Nachwuchs weiblicher Affen, die Lenalidomid während der Schwangerschaft erhalten haben, zu äußerlichen Fehlbildungen, einschließlich nicht geöffnetem Anus oder Fehlbildungen der oberen bzw. unteren Extremitäten (verkrümmte, verkürzte, missgebildete, malrotierte und/oder fehlende Gliedmaßenteile, Oligo- und/oder Polydaktylie) führte.
Bei einzelnen Feten wurden außerdem diverse viszerale Veränderungen (Farbveränderungen, rote Herde an verschiedenen Organen, kleine farblose Raumforderung über der Atrioventrikularklappe, verkleinerte Gallenblase, Zwerchfellmissbildung) beobachtet.
Lenalidomid besitzt eine potentielle akute Toxizität; die minimalen Letaldosen nach oraler Gabe lagen bei Nagetieren >2.000 mg/kg/Tag. Wiederholte orale Gaben von 75, 150 und 300 mg/kg/Tag von bis zu 26 Wochen verursachte bei Ratten, besonders bei weiblichen Tieren, in allen 3 Dosierungen einen reversiblen therapieabhängigen Anstieg der Mineralisation des Nierenbeckens. Als Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (no observed adverse effect level, NOAEL), wurde weniger als 75 mg/kg/Tag angenommen. Dies ist, basierend auf der AUC, etwa 25-mal höher als die tägliche Exposition für den Menschen. Die wiederholte orale Gabe von 4 und 6 mg/kg/Tag an Affen bis zu 20 Wochen verursachte Mortalität und signifikante Toxizität (ausgeprägter Gewichtsverlust, Abnahme der Zahl an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, multiple Organblutungen, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Lymphoid- und Knochenatrophie). Wiederholte orale Gabe von 1 und 2 mg/kg/Tag an Affen bis zu 1 Jahr führte zu reversiblen Veränderungen der Zel-

lularität 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:
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.
Packungsgröße: 21 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/07/391/003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. Juni 2007 / 14. Juni 2012

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.