

Celgene GmbH  
Joseph-Wild-Straße 20  
D-81829 München  
Tel.: +49 (0)89 451 519-010  
Fax: +49 (0)89 451 519-021



## Wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit von Revlimid® Hartkapseln (Lenalidomid)

Juni 2008

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

### Revlimid® (Lenalidomid)

**Neue präklinische Sicherheitsinformationen zur Teratogenität aus einer derzeit noch laufenden embryofetalen Entwicklungsstudie an Primaten: Aktualisierung der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation)**

In Übereinstimmung mit dem wissenschaftlichen Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Zulassungsbehörde (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), einschließlich dem BfArM, möchte Celgene GmbH Sie über folgende neue Sicherheitshinweise in Zusammenhang mit Revlimid® (Lenalidomid) informieren:

- Erste Ergebnisse einer derzeit noch laufenden Studie zeigen, dass Lenalidomid bei Tieren teratogen wirkt und daher beim Menschen eine teratogene Wirkung zu erwarten ist.
- Aufgrund dieser präklinischen Ergebnisse und um deutlich zu machen, dass ein teratogener Effekt beim Menschen zu erwarten ist, wurde die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) für Revlimid aktualisiert.
- Dem medizinischen Fachpersonal wird angeraten, die Empfängnisverhütungsmaßnahmen gemäß des **Schwangerschaftsverhütungsprogramms** und der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) sorgfältig zu befolgen, um eine fetale Lenalidomid-Exposition während einer Schwangerschaft zu verhindern

Revlimid® ist, in Kombination mit Dexamethason, für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen.

In einer derzeit noch laufenden embryofetalen Entwicklungsstudie an Affen, welchen Lenalidomid verabreicht wurde, haben sich erste wichtige Ergebnisse ergeben (endgültige Ergebnisse werden für März 2009 erwartet). Die Anwendung von Lenalidomid an trächtigen weiblichen Affen führte zu Fehlbildungen bei den Nachkommen (verkürzte Gliedmaßen, Verkrümmung von Finger/Zehen, Handgelenk und/oder Schwanz sowie überzählige oder fehlende Finger/Zehen). Thalidomid führte in derselben Studie zu vergleichbaren Fehlbildungen.

Obwohl es sich um vorläufige Ergebnisse handelt, zeigen diese, dass Lenalidomid bei Tieren ähnlich teratogen wirkt wie Thalidomid, und dass folglich eine teratogene Wirkung beim Menschen für Lenalidomid zu erwarten ist.

Bevor diese Ergebnisse vorlagen wurde in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) darauf hingewiesen, dass Revlimid® beim Menschen potenziell teratogen ist und es wurde ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Revlimid® etabliert, um das medizinische Fachpersonal und die Patienten anzuweisen, wie eine fetalen Exposition zu verhindern ist.

Angesichts der neuen Erkenntnisse wurde die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) um die präklinischen Ergebnisse und den deutlichen Hinweis, dass ein teratogener Effekt von Lenalidomid beim Menschen zu erwarten ist, ergänzt. Auch das Informationsmaterial für das medizinische Fachpersonal und die Patientenbroschüren werden entsprechend dieser jüngsten Informationen geändert werden.

Celgene GmbH möchte das medizinische Fachpersonal daran erinnern, dass die strikten Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, wie sie im **Schwangerschaftsverhütungsprogramm** und der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) beschrieben sind, sorgfältig befolgt werden müssen, um eine fetale Lenalidomid-Exposition während der Schwangerschaft zu verhindern.

Gebärfähige Frauen, wie sie in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) definiert sind, müssen 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für 4 Wochen nach Ende der Behandlung mit Lenalidomid, und selbst während einer Einnahmeunterbrechung, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ein Schwangerschaftstest muss vor Behandlungsbeginn, monatlich während der Behandlung und 4 Wochen nach Ende der Behandlung durchgeführt werden. Vollständige Angaben hierzu sowie zu den Sicherheitsmaßnahmen, die männliche Patienten zur Verhinderung einer fetalen Exposition zu beachten haben, sind im Informationsmaterial für das medizinische Fachpersonal aufgeführt. Dieses Material können Sie in kürze unter [www.celgene.de](http://www.celgene.de) herunterladen oder bei Celgene direkt bestellen. Ein vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestimmter Verteiler bekommt dieses Material mit einem weiteren Schreiben unaufgefordert zuschickt.

Adressaten dieses Informationsschreibens sind bundesweit alle Hämato-Onkologen, Internisten, Allgemeinmediziner und Apotheken sowie die Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und Apotheker, die Deutsche Apothekerzeitung und die Pharmazeutische Zeitung.

**Hinsichtlich der Umsetzung des Risikomanagement-Programms in Deutschland ergeben sich vorläufig keine Änderungen.**

Sollten Sie Fragen zur Anwendung von Revlimid haben, wenden Sie sich bitte an Celgene.

Mit freundlichen Grüßen  
Celgene GmbH

i.V. 

Priv.-Doz. Dr. med. Axel Glasmacher  
- Medizinischer Direktor -

i.A. 

Natascha Rippel  
- Leiterin Arzneimittelsicherheit -

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### (FACHINFORMATION)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REVLIMID® 5 mg Hartkapseln  
REVLIMID® 10 mg Hartkapseln  
REVLIMID® 15 mg Hartkapseln  
REVLIMID® 25 mg Hartkapseln

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

Sonstiger Bestandteil:

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

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

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

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

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

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

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

#### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

##### Anwendung

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

##### Empfohlene Dosis

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 des 28 Tage Zyklus. Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

- *Schritte zur Dosisreduktion*

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

- *Thrombozytenzahl*

Thrombozytopenie

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

- *Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile)*

Neutropenie

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

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

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

#### Pädiatrische Patienten

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen. Aus diesem Grund sollte Lenalidomid nicht in der pädiatrischen Altersgruppe (0–17 Jahre) angewendet werden.

#### Ältere Patienten

Die Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid wurden nicht untersucht. Lenalidomid wurde in klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom bis 86 Jahre angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Der Prozentsatz der Patienten mit 65 Jahren und älter war in den Lenalidomid/Dexamethason- und Placebo/Dexamethason-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bezüglich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurde kein genereller Unterschied zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet, es kann jedoch eine erhöhte Prädisposition bei älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden. Da ältere Patienten mit größerer Wahrscheinlichkeit an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden zu Beginn der Therapie folgende Dosisanpassungen empfohlen.

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung
Leichte Niereninsuffizienz (CLcr $\geq 50$ ml/min)	25 mg einmal täglich (volle Dosis)
Mäßige Niereninsuffizienz (30 $\leq$ CLcr $< 50$ ml/min)	10 mg einmal täglich*
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr $< 30$ ml/min, keine Dialyse erforderlich)	15 mg jeden zweiten Tag
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr $< 30$ ml/min, Dialyse erforderlich)	15 mg, 3 mal pro Woche, nach jeder Dialyse

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

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Warnhinweise zur Schwangerschaft

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

Die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen für alle Patientinnen erfüllt werden, außer es liegt ein verlässlicher Nachweis vor, dass die Patientin nicht gebärfähig ist.

### Kriterien für nicht gebärfähige Frauen

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt als gebärfähig, es sei denn, sie erfüllt mindestens eines der folgenden Kriterien:

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

\*Amenorrhoe nach Tumortherapie schließt Gebärfähigkeit nicht aus.

### Beratung

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

- Sie versteht das ~~potenzielle~~-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 amenorrhoeisch ist, muss sie alle Anweisungen für eine zuverlässige Empfängnisverhütung befolgen.
- Sie muss in der Lage sein, die Empfängnisverhütungsmaßnahmen 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.

Für männliche Patienten, die Lenalidomid einnehmen, liegen keine klinischen Daten darüber vor, ob Lenalidomid in die menschliche Samenflüssigkeit übertritt. Männliche Patienten, die Lenalidomid einnehmen, müssen die folgenden Voraussetzungen erfüllen:

- Er versteht das ~~potenzielle~~-zu ~~erwartende~~ teratogene Risiko, wenn er mit einer gebärfähigen Frau sexuell verkehrt.
- Er versteht, dass der Gebrauch von Kondomen erforderlich ist, wenn er mit einer gebärfähigen Frau sexuell verkehrt.

Der verschreibende Arzt muss bei gebärfähigen Frauen sicherstellen, dass:

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

### Empfängnisverhütung

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

Die folgenden Methoden sind Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:

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

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

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

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

#### Schwangerschaftstest

Entsprechend der lokalen Vorgehensweise müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 mI.E./ml wie unten beschrieben durchgeführt werden. Diese Vorschrift gilt auch für gebärfähige Frauen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren. Der Schwangerschaftstest, die Ausstellung des Rezeptes und die Abgabe des Arzneimittels sollten idealerweise am selben Tag erfolgen. Die Abgabe von Lenalidomid an gebärfähige Frauen soll innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung erfolgen.

#### *Vor Beginn der Behandlung*

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

#### *Nachbeobachtung und Therapieende*

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

#### Männer

Es ist nicht bekannt, ob Lenalidomid in die Samenflüssigkeit übertritt. Deshalb müssen alle männlichen Patienten während der gesamten Therapiedauer, während Einnahmeunterbrechungen und für 1 Woche nach Beendigung der Behandlung Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin gebärfähig ist und nicht verhütet.

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchten 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 oder Samen spenden.

#### Aufklärungsmaterial

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 **potenziellen zu erwartenden** Teratogenität von Lenalidomid zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Ratschläge zur Kontrazeption zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern.

Gebärfähige Frauen und, falls zutreffend, auch männliche Patienten müssen vom Arzt in vollem Umfang über das zu **erwartende** teratogene Risiko und über die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufgeklärt werden.

#### Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Venöse Thromboembolie*

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und für pulmonale Embolie verbunden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Die gleichzeitige Gabe von erythropoeseestimulierenden Substanzen oder eine tiefe Venenthrombose in der Vorgeschichte erhöht möglicherweise bei diesen Patienten auch das thromboembolische Risiko. Daher sollten erythropoeseestimulierende Substanzen oder andere Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie zum Beispiel eine Hormonersatztherapie, bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid mit Dexamethason erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Eine Hämoglobin Konzentration von mehr als 13 g/dl sollte zum Absetzen der erythropoeseestimulierenden Substanzen führen. Patienten und Ärzte sind angehalten, auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie zu achten. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich bei Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerz oder Schwellungen an Armen oder Beinen in medizinische Behandlung zu begeben. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Thrombose Prophylaxe, wie niedermolekulare Heparine oder Warfarin, 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.

##### *Neutropenie und Thrombozytopenie*

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einem erhöhten Auftreten von Grad 4 Neutropenie verbunden (bei 5,1% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Febrile Episoden einer Grad 4 Neutropenie wurden gelegentlich beobachtet (bei 0,6% der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0% der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden. Eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Beim Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren bei der Behandlung der Patienten in Betracht ziehen.

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

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

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Schilddrüsenfunktion*

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

##### *Periphere Neuropathie*

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

##### *Tumorlyse-Syndrom*

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

#### 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.

### **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. Dexamethason ist 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).

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

#### Warfarin

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

#### Digoxin

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

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere lebensbedrohende Geburtsschäden verursacht. ~~Ein teratogener Effekt von Lenalidomid kann nicht ausgeschlossen werden.~~

~~Für Lenalidomid liegen keine klinischen Daten zu exponierten schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine embryofetale Toxizität gezeigt.~~ 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).

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.

Für männliche Patienten, die Lenalidomid einnehmen, liegen keine klinischen Daten vor, ob Lenalidomid in die menschliche Samenflüssigkeit übertritt. Deshalb müssen männliche Patienten, die Lenalidomid einnehmen, Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin gebärfähig ist und nicht verhütet.

#### Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Lenalidomid hat möglicherweise 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**

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 mittlere Therapiedauer mit dem Prüfpräparat war in der Lenalidomid/Dexamethason Gruppe signifikant länger (44,0 Wochen) als in der Placebo/Dexamethason Gruppe (23,1 Wochen). Die Differenz wurde zurückgeführt auf eine niedrigere Abbruchrate infolge einer geringeren Progression der Krankheit bei mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten (39,7%) im Vergleich zu den mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten (70,4%).

Bei 325 Patienten (92%) in der Lenalidomid/Dexamethason Gruppe trat mindestens eine Nebenwirkung auf im Vergleich zu 288 Patienten (82%) in der Placebo/Dexamethason Gruppe.

Die schwersten Nebenwirkungen waren:

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die signifikant häufiger in der Lenalidomid/Dexamethason Gruppe als in der Placebo/Dexamethason Gruppe auftraten, waren Neutropenie (39,4%), Müdigkeit (27,2%), Asthenie (17,6%), Obstipation (23,5%), Muskelkrämpfe (20,1%), Thrombozytopenie (18,4%), Anämie (17,0%), Diarrhoe (14,2%) und Hautausschlag (10,2%).

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die Lenalidomid/Dexamethason erhielten, sind nachstehend nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig (≥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 einschließlich gemeldeter Einzelfälle). In der Mehrzahl der Fälle gab es zwischen den zwei Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit spezifischer unerwünschter Ereignisse. Nur die mit einem \* gekennzeichneten Nebenwirkungen traten signifikant häufiger im Lenalidomid/Dexamethason Arm als im Placebo/Dexamethason Arm auf.

Beobachtete Arzneimittel Nebenwirkungen (ADRs) bei Patienten, die mit Lenalidomid/Dexamethason behandelt wurden:

#### Untersuchungen

Gelegentlich: Verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, erhöhte International Normalised Ratio (INR), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes CRP (C reaktives Protein), Nachweis *Zytomegalie Virus* spezifischer Antikörper

#### Herzerkrankungen

Häufig: Vorhofflimmern, Palpitationen

Gelegentlich: Kongestive Herzinsuffizienz, pulmonales Ödem, Herzklappeninsuffizienz, Vorhofflattern, Arrhythmien, ventrikulärer Trigeminus, Bradykardie, Tachykardie, QT Zeit Verlängerung, Sinustachykardie

#### Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Gelegentlich: Chromosomenaberrationen

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie\*, Thrombozytopenie\*, Anämie\*

Häufig: Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie\*, Lymphopenie\*

Gelegentlich: Granulozytopenie, hämolytische Anämie, autoimmunhämolytische Anämie, Hämolyse, Hyperkoagulation, Koagulopathie, Monozytopenie, Leukozytose, Lymphadenopathie

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schlaganfall, Synkope, periphere Neuropathie, Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Ageusie, Dysgeusie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Tremor\*, Hypästhesie\*, Somnolenz, Gedächtnisstörungen,

Gelegentlich: Intrakranielle Blutungen, intrakranielle Sinusthrombose, thrombotischer Schlaganfall, zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacken, Leukoenzephalopathie, Neurotoxizität, Polyneuropathie, periphere motorische Neuropathie, Dysästhesie, Aphonie, Dysphonie, Aufmerksamkeitsstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, posturaler Schwindel, Brennen, Schmerzen in der Zervikalwurzel, Dyskinesie, Hyperästhesie, motorische Störungen, myasthenisches Syndrom, orale Parästhesie, psychomotorische Hyperaktivität, Anosmie

#### Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, Katarakt, reduzierte Sehschärfe, verstärkter Tränenfluss

Gelegentlich: Erblindung, retinale Arteriosklerose, Retina Venenthrombose, Keratitis, Sehstörungen, Lidödem, Konjunktivitis, Augenjuckreiz, Augenrötung, Augenreizung, trockene Augen

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Gelegentlich: Taubheit, Hypoakusie, Tinnitus, Ohrenscherzen, Ohrjucken

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Pulmonale Embolie, Dyspnoe\*, Belastungsdyspnoe, Bronchitis, Husten, Pharyngitis, Nasopharyngitis, Heiserkeit, Schluckauf

Gelegentlich: Bronchopneumopathie, Asthma, Atemnot, pulmonale Kongestion, Pleuraschmerzen, verstopfte Nase, vermehrtes Rachensekret, Laryngitis, Verstopfung der Nebenhöhlen, Nebenhöhlenschmerzen, Nasenbluten, trockener Hals

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Gewichtszu- und abnahme

Häufig: Erbrechen, Dyspepsie, Oberbauschmerzen, Gastritis, aufgeblähter Bauch, Bauchschmerzen, Stomatitis, trockener Mund, Flatulenz

Gelegentlich: Gastrointestinale Blutungen, peptische Ulkusblutungen, Ösophagitis, gastroösophagealer Reflux, Kolitis, Typhlitis, Gastroduodenitis, Aptyalismus, Proktitis, Gastroenteritis, Ösophagusschmerzen, Dysphagie, Odynophagie, Hämorrhoiden, epigastrische Beschwerden, aphthöse Stomatitis, Cheilitis, Glossodynie, Gingivitis, Lippengeschwüre, Zungengeschwüre, Schmerzen im Mund, Zahnschmerzen, Zahnempfindlichkeit, Zahnfleischbluten, orale Hypästhesie, Lippenschmerzen, belegte Zunge

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenversagen

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, Harndrang, renale Tubulusnekrose, Zystitis, Hämaturie, Harnverhalt, Dysurie, erworbenes Fanconi Syndrom, Harninkontinenz, Polyurie, erhöhte Blutharnstoffwerte, erhöhte Blutkreatininwerte, Nykturie

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag\*

Häufig: Gesichtsoedem, trockene Haut, Pruritus\*, Erythem, Follikulitis, Hyperpigmentierung der Haut, Exanthem, vermehrtes Schwitzen, nächtliches Schwitzen, Alopezie

Gelegentlich: Erythema nodosum, Urtikaria, Ekzem, Erythroze, erythematöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, Hyperkeratose, Erguss, Hautfissuren, Akne, akneiforme Dermatitis, Lichen sclerosus, Dekubitalgeschwür, pigmentierte Lippen, Prurigo, Rosazea, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, seborrhoische Dermatitis, Brennen der Haut, Abschuppung der Haut, Hautverfärbungen

#### Skelettmuskulatur , Bindegewebs und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelkrämpfe\*, Muskelschwäche  
Häufig: Steroidmyopathie, Myopathie, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Thoraxschmerzen, periphere Schwellungen  
Gelegentlich: Osteonekrose, Muskelatrophie, Amyotrophie, Fußschmerzen, Muskelspasmen, muskuloskeletale Schmerzen, nächtliche Krämpfe, Leistenschmerzen, Kieferschmerzen, Nackenschmerzen, Spondylitis, Gelenkssteife, Gelenksschwellung, muskuloskeletale Steife, Gliederbeschwerden, Zehenmissbildungen, lokale Schwellungen

#### Endokrine Erkrankungen

Häufig: Cushingoide Symptome  
Gelegentlich: Adrenale Suppression, Nebenniereninsuffizienz, erworbene Hypothyreose, Anstieg und Abfall von TSH (Thyroidea stimulierendes Hormon), Hirsutismus

#### Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperglykämie, Anorexie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Dehydratation, Hypomagnesiämie, Flüssigkeitsretention  
Gelegentlich: Metabolische Azidose, Diabetes mellitus, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hyperurikämie, Hypalbuminämie, Kachexie, Gedeihstörung, Gicht, Hypophosphatämie, Hyperphosphatämie, Appetitzunahme

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Pneumonie\*, Infektionen des unteren Respirationstrakts, Herpes Zoster, *Herpes Simplex*, Harnwegsinfektionen, Infektionen des oberen Respirationstrakt, Sinusitis, orale Candidiasis, orale Pilzinfektionen  
Gelegentlich: Septischer Schock, Meningitis, neutropenische Sepsis, Sepsis, *Escherichia* Sepsis, *Clostridium difficile*-Sepsis, *Enterobacter*-Bakterämie, subakute Endokarditis, Bronchopneumonie, lobäre Pneumonie, bakterielle Pneumonie, Pneumokokkenpneumonie, *Pneumocystis carinii* Pneumonie, primäre atypische Pneumonie, akute Bronchitis, Infektionen des Respirationstrakts, Herpes Zoster Ophthalmicus, postzosterische Neuralgie, Prostatainfektion, Sinobronchitis, ösophageale Candidiasis, infektiöse Bursitis, Erysipel, Zellulitis, Zahnabszess, chronische Sinusitis, Furunkel, pustulärer Ausschlag, Ohrinfektionen, Pilzinfektionen, genitale Candidiasis, Candida Infektion, Influenza, Tinea, Fußpilzinfektionen, Analwarzen

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich: Wundheilungsstörungen

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Basalzellkarzinom, Glioblastoma multiforme

#### Gefäßkrankungen

Häufig: Tiefe Venenthrombosen\*, Venenthrombosen in den Extremitäten, Hypotonie\*, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hitzegefühl  
Gelegentlich: Kreislaufkollaps, Thrombose, Ischämie, periphere Ischämie, intermittierende Claudicatio, Phlebitis, Blässe, Petechien, Hämatome, postphlebitisches Syndrom, Thrombophlebitis, superfizielle Thrombophlebitis

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Erschöpfung\*, Asthenie\*, peripheres Ödem  
Häufig: Fieber, Rigor, Schleimhautentzündung, Ödem, Lethargie, Unwohlsein  
Gelegentlich: Hyperpyrexie, Brustschmerzen, Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Schwierigkeiten beim Gehen, Gangstörungen, Durst, Druckgefühl in der Brust, Kältegefühl, nervöses Gefühl, grippeähnliche Erkrankungen, submandibuläre Schwellung, Stürze, gestörte Wundheilung

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Erworbene Hypogammaglobulinämie

#### Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Alanin Aminotransferasewerte, erhöhte Aspartat Aminotransferasewerte, Anstieg des Bilirubins im Blut

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie, Metrorrhagie, schmerzende Brustwarzen

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Verwirrtheit, Halluzinationen, Depressionen, Aggression, Agitation, Stimmungsänderung, Angstzustände, Nervosität, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen

Gelegentlich: Psychotische Störung, Hypomanie, Wahnvorstellungen, veränderter mentaler Zustand, Schlafstörungen, abnorme Träume, depressive Stimmung, Affektlabilität, Antriebslosigkeit, Libidoverlust, Alpträume, Persönlichkeitsveränderung, Panikattacken, Unruhe.

### **4.9 Überdosierung**

Für Patienten mit multiplen Myelom gibt es keine spezifischen Erfahrungen über das Vorgehen bei einer Überdosierung mit Lenalidomid, obwohl in Dosisfindungsstudien einige Patienten Dosierungen von bis zu 50 mg ausgesetzt waren. 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: Immunmodulierende Mittel. ATC Code: L04 AX04.

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

#### Klinische Studien

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Lenalidomid in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Vergleichsstudien der Phase III (MM 009 und MM 010). In diesen erhielten vorbehandelte Patienten mit multiplen 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 Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Dexamethason allein statistisch signifikant überlegen war ( $p < 0,00001$ ). Ebenso waren in beiden Studien die komplette Remission (CR) und die Gesamtansprechraten (*overall Response, OR*) 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.

In Tabelle 1 sind die Ansprechraten, basierend auf den Bewertungen des besten Ansprechens für die Studien MM 009 und MM 010 zusammengefasst.

In einer gepoolten Nachauswertung der Studien MM 009 und MM 010 ( $n = 704$ ) betrug die mediane TTP bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason ( $n = 353$ ) 48,3 Wochen (95% KI: 41,1; 60,1) *versus* 20,1 Wochen (95% KI: 19,9; 20,7) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason ( $n = 351$ ). Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS, *progression free survival*) betrug bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason 47,3 Wochen (95% KI: 36,9; 58,4) *versus* 20,1 Wochen (95% KI: 18,1; 20,3) bei Patienten unter Placebo/Dexamethason. Die mediane Behandlungsdauer betrug 28,1 Wochen (min: 0,1, max: 110,7). In beiden Studien waren die komplette (CR), die partielle (PR) Remission, sowie die Gesamtansprechraten (OR) im Lenalidomid/Dexamethason Arm signifikant höher als im Dexamethason/Placebo Arm. Die Gesamtüberlebenszeit (OS, *overall survival*) betrug in den gepoolten Studien ein Jahr nach Therapiebeginn bei Patienten unter Lenalidomid/Dexamethason 82% *versus* 75% bei Patienten unter Placebo/Dexamethason, bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 98,0 Wochen (min: 0,3, max: 163,3). Obwohl 170 der 351 für Placebo/Dexamethason randomisierten Patienten nach der Entblindung der Studien mit Lenalidomid/Dexamethason behandelt wurden, zeigte sich in der gepoolten Analyse der Gesamtüberlebenszeit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Placebo/Dexamethason (*Hazards-Ratio* = 0,75, 95% KI = [0,59; 0,95],  $p = 0,015$ ). Tabelle 1 fasst die Hauptergebnisse zur Wirksamkeit aus den gepoolten Nachauswertungen der Studien MM 009 und MM 010 zusammen.

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen zum Zeitpunkt der Studienentblindung — gepoolte Studien MM-009 und MM-010**

Endpunkt	Len/Dex (n=353)	Placebo/Dex (n=351)	<i>Hazard-Ratio/Odds-Ratio</i> <sup>a</sup> , 95% KI, p-Wert
Mediane Zeit bis zur Progression [Wochen] [95% KI]	48,3 [41,1; 60,1]	20,1 [19,9; 20,7]	0,35 [0,29; 0,43] $p < 0,001$ <sup>b</sup>
Gesamtansprechraten [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13; 0,25], $p < 0,001$ <sup>c</sup>
Komplette Remission [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05; 0,26], $p < 0,001$ <sup>c</sup>
Partielle Remission [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21; 0,42], $p < 0,001$ <sup>c</sup>
Medianes progressionsfreies Überleben [Wochen] [95% KI]	47,3 [36,9; 58,4]	20,1 [18,1; 20,3]	0,38 [0,32; 0,46] $p < 0,001$ <sup>b</sup>
1 jährige Rate für die Gesamtüberlebenszeit	82%	75%	0,75 [0,59; 0,95] $p = 0,015$ <sup>b</sup>

a: Das *Hazard-Ratio* gilt für TTP, PFS und OS, das *Odds-Ratio*, gilt für die Ansprechraten. Ein Wert unter 1 in Kombination mit einem p Wert unter 0,025 zeigt die Überlegenheit von Len/Dex über Placebo/Dex.

b: Einseitiger log rank Test

c: Einseitiger kontinuierlich korrigierter Chi Quadrat Test

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Absorption

Lenalidomid wird bei gesunden Freiwilligen nach oraler Gabe rasch absorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,625 und 1,5 Stunden nach Einnahme. Die gemeinsame Anwendung mit Nahrungsmitteln verändert das Ausmaß der Absorption nicht. Die Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Konzentrations Zeit Kurve (AUC) steigen proportional zur Dosis an. Multiple Dosen führen zu keiner ausgeprägten Akkumulation des Wirkstoffs. Im Plasma liegt die relative Verfügbarkeit der S bzw. R Enantiomere von Lenalidomid bei etwa 56% bzw. 44%.

### Distribution

*In vitro* war die Bindung von ( $^{14}C$ ) Lenalidomid an Plasmaproteine gering, mit mittleren Werten von 22,7% bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. 29,2% bei gesunden Probanden.

### Metabolismus und Exkretion

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

Die größte Menge an Lenalidomid wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion lag der Anteil der renalen Exkretion an der Gesamt Clearance bei 65 – 85%. Es wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit von etwa 3 Stunden bei 5 mg auf etwa 9 Stunden bei 400 mg beobachtet (die höhere Dosis liefert vermutlich eine bessere Einschätzung der  $t_{1/2}$ ). Steady state Konzentrationen werden am Tag 4 erreicht.

Pharmakokinetische Analysen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weisen darauf hin, dass mit abnehmender Nierenfunktion ( $< 50$  ml/min) proportional die gesamte Wirkstoff Clearance sinkt, was zu einem Anstieg der AUC führt. Die 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. Empfohlene Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Pharmakokinetische Analysen, basierend auf Multiplen Myelom Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid in allen Dosisbereichen schnell absorbiert wird, mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 4,0 Stunden nach der Einnahme sowohl am Tag 1 als auch am Tag 28. Bei Patienten mit multiplem Myelom steigen die Werte für  $C_{max}$  und AUC nach Einzel- und Mehrfachgabe proportional zur Dosis an. Basierend auf  $C_{max}$  und AUC Werten ist die Exposition von Patienten mit multiplem Myelom im Vergleich zu gesunden männlichen Probanden leicht erhöht, da die CL/F (Clearance/bioverfügbare Fraktion eines Arzneimittels) bei Patienten mit multiplem Myelom niedriger ist als bei gesunden Probanden (etwa 200 ml/min im Vergleich zu 300 ml/min). Dieser Befund stimmt überein mit einer eingeschränkten Nierenfunktion von Patienten mit multiplem Myelom, möglicherweise infolge des Alters (durchschnittliches Patientenalter 58 vs. 29 bei gesunden Probanden) und der Erkrankung.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklungsstudie an Affen wurde Lenalidomid in Dosen von bis zu 4 mg/kg/Tag verabreicht. Vorläufige Ergebnisse dieser derzeit noch laufenden Studie zeigen, dass die Gabe von Lenalidomid an trächtige weibliche Affen zu Fehlbildungen beim Nachwuchs führt (verkürzte Gliedmaßen; Verkrümmung von Finger/Zehen, Handwurzel und/oder Schwanz sowie überzählige oder fehlende Finger/Zehen). Thalidomid führte in derselben Studie zu vergleichbaren Formen der Fehlbildungen.

Lenalidomid besitzt eine potentielle akute Toxizität; die minimalen Letaldosen nach oraler Gabe lagen bei Nagetieren  $> 2.000$  mg/kg/Tag. Wiederholte orale Gaben von 75, 150 und 300 mg/kg/Tag von bis zu 26 Wochen verursachte bei Ratten, besonders bei weiblichen Tieren, in allen 3 Dosierungen einen reversiblen therapieabhängigen Anstieg der Mineralisation des Nierenbeckens. Als Dosis, bei der keine Nebenwirkungen auftraten (*no observed adverse effect level*, NOAEL), wurde weniger als 75 mg/kg/Tag angenommen. Dies ist, basierend auf der AUC, etwa 25 mal höher als die tägliche Exposition für den Menschen. Die wiederholte orale Gabe von 4 und 6 mg/kg/Tag an Affen bis zu 20 Wochen verursachte Mortalität und signifikante Toxizität

(ausgeprägter Gewichtsverlust, Abnahme der Zahl an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, multiple Organblutungen, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Lymphoid und Knochenatrophie). Wiederholte orale Gabe von 1 und 2 mg/kg/Tag an Affen bis zu 1 Jahr führte zu reversiblen Veränderungen der Zellularität im Knochenmark, zu einem leichten Abfall des Myeloid : Erythroid Verhältnisses und zu einer Thymusatrophie. Eine leichte Suppression der Leukozytenzahl wurde bei 1 mg/kg/Tag beobachtet, was in etwa basierend auf einem AUC Vergleich 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.

~~In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung an männlichen und weiblichen Ratten, wurden bei Lenalidomid Dosen bis zu 500 mg/kg/Tag weder parentale Toxizität noch Nebenwirkungen auf die Fertilität oder frühe Embryonalentwicklung beobachtet.~~

Studien zur Entwicklungstoxizität wurden ~~vorher an Ratten und Mäusen~~ Kaninchen durchgeführt. ~~Bei Ratten hatte Lenalidomid in oralen Dosen von bis zu 500 mg/kg/Tag keine teratogene Wirkung. Die Spezies Ratte gilt jedoch nicht als geeignetes Modell für Thalidomid-Analoga.~~

~~In diesen Studien erhielten Bei Kaninchen traten bei oraler Gabe von 3, 10 und 20 mg/kg/Tag keine Extremitätenanomalien auf, die auf Lenalidomid zurückzuführen gewesen wären. Die Entwicklungstoxizität war bei Dosierungen von 10 und 20 mg/kg/Tag charakterisiert durch leicht reduziertes Körpergewicht der Feten, häufigere Postimplantationsverluste (frühe und späte Resorptionen und intrauterine Todesfälle), sowie makroskopische äußere Befunde bei den Feten, verbunden mit Morbidität und pharmakotoxischen Effekten durch Lenalidomid (violette Verfärbung der Haut am ganzen Körper). 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. Die Relevanz dieser Effekte für den Menschen ist nicht bekannt. Bei den Feten wurden Veränderungen von Weichteilen und Skelett ebenfalls bei 10 und 20 mg/kg/Tag beobachtet. Diese beinhalteten geringfügige Abweichungen in der Schädelossifikation (unregelmäßige Sutura nasofrontalis) und geringe Verzögerungen der Ossifikation der Mittelhandknochen, in Verbindung mit einem reduzierten fetalen Körpergewicht. Bei Kaninchen betrug der maternale und Entwicklungs-NOAEL für Lenalidomid 3 mg/kg/Tag entsprechend einem Sicherheitsabstand von 1,3 für eine therapeutische Dosis von 25 mg/Tag.~~

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### REVLIMID® 5 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt:	Lactose Mikrokristalline Cellulose Croscarmellose Natrium Magnesiumstearat
Kapselhülle:	Gelatine Titandioxid (E171)
Drucktinte:	Schellack Propylenglycol Eisen(II,III) oxid (E172) Kaliumhydroxid

#### REVLIMID® 10 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt:	Lactose Mikrokristalline Cellulose Croscarmellose Natrium Magnesiumstearat
Kapselhülle:	Gelatine

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

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

REVLIMID® 15 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)

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

REVLIMID® 25 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt: Lactose  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose Natrium  
Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine  
Titandioxid (E171)

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

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Kapseln werden in Umkartonpackungen geliefert. Jede Packung enthält drei Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC) / Polychlorotrifluoroethylen (PCTFE) / Aluminiumfolie mit je sieben Kapseln. Das sind insgesamt 21 Kapseln pro Packung.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verbrauchte Kapseln sind an den Apotheker zurückzugeben.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Celgene Europe Limited  
Morgan House  
Madeira Walk  
Windsor  
Berkshire  
SL4 1EP  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

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

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

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

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

14/06/2007

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2008

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

**11 Verkaufsbegrenzung**

Verschreibungspflichtig