ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg oder 25 mg Lenalidomid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist grün mit dem schwarzen Aufdruck 2.5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 4, Länge 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist blau, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 2, Länge 18± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 7.5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 1, Länge 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 10. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 0, Länge 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 15. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 2, Länge 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 20. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 1, Länge 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln

Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 25. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 0, Länge 21 ± 1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom

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

Lenalidomid Krka als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.

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

Myelodysplastische Syndrome

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

Mantelzell-Lymphom

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

Follikuläres Lymphom

Lenalidomid Krka in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Für alle nachfolgend beschriebenen Anwendungsgebiete gilt Folgendes:
- Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden modifiziert (siehe Abschnitt 4.4).
- Dosisanpassungen während der Behandlung und bei Wiederaufnahme der Behandlung werden für den Umgang mit einer Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie oder -Neutropenie sowie jeder anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid-bedingt bewertet wird, empfohlen.
- Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Einsatz von Wachstumsfaktoren im Therapiemanagement der Patienten in Betracht gezogen werden.
- Wenn nach Vergessen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Einnahme noch nachholen. Wenn die Einnahme vergessen wurde und seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt mehr als 12 Stunden vergangen sind, darf der Patient die Dosis nicht mehr nachholen, sondern muss die Einnahme zur gewohnten Zeit am nächsten Tag fortsetzen.

Dosierung

Neu diagnostiziertes multiples Myelom (NDMM)

Lenalidomid 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 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 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.
Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die Behandlung mit Lenalidomid und Dexamethason kann bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

Schritte zur Dosisreduktion

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

[a] Die Dosisreduktion für beide Arzneimittel kann unabhängig erfolgen.

Thrombozytopenie

Veränderung der 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.

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise[a]
Erstmaliger Abfall auf < 0,5 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10^9/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter < 0,5 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich.

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

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

Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gefolgt von Lenalidomid und Dexamethason bis zur Krankheitsprogression bei nicht transplantierbaren Patienten

Initiale Behandlung: Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Die Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1,0 x 10^9/l und/oder die Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l ist.

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 14 jedes 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Bortezomib ist als subkutane Injektion (1,3 mg/m^2 Körperoberfläche) zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage-Zyklus zu geben. Zusätzliche Informationen zur Dosierung, zum Behandlungsschema und zu Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die zusammen mit Lenalidomid angewendet werden, sind Abschnitt 5.1 sowie den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Bis zu acht 21-Tage-Zyklen (24-wöchige initiale Behandlung) werden empfohlen.

Weiterbehandlung: Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Krankheitsprogression
Die Behandlung mit Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen in Kombination mit Dexamethason fortsetzen. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Schritte zur Dosisreduktion

	Lenalidomid[a]
Initialdosis	25 mg
Dosisstufe -1	20 mg
Dosisstufe -2	15 mg
Dosisstufe -3	10 mg
Dosisstufe -4	5 mg
Dosisstufe -5	2,5 mg

[a] Die Dosisreduktion kann für alle Arzneimittel unabhängig vorgenommen werden.

Thrombozytopenie

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 50 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter 30 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 50 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise[a]
Erstmaliger Abfall auf < 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10^9/l bei Neutropenie als einziger beobachteter Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter < 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l	Wiederaufnahme von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

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

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

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

Empfohlene Dosierung
Die empfohlene Initialdosis beträgt Lenalidomid 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen über bis zu 9 Zyklen, Melphalan 0,18 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen haben oder die die Kombinationstherapie wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen können, erhalten Lenalidomid als Monotherapie wie folgt: 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, bis zur Progression der Erkrankung.

Schritte zur Dosisreduktion

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

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

Thrombozytopenie

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

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise[a]
Erstmaliger Abfall auf < 0,5 x 10^9/l[a]	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter < 0,5 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.

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

<u>Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT)</u>

Mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie soll nach adäquater hämatologischer Erholung im Anschluss an die ASZT bei Patienten ohne Nachweis einer Progression begonnen werden. Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC < 1,0 x 10^9/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < 75 x 10^9/l ist.

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

Behandlung verträgt.

Schritte zur Dosisreduktion

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

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

Thrombozytopenie

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 30 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter 30 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise[a]
Abfall auf < 0,5 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter 0,5 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

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

Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

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

Schritte zur Dosisreduktion

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

Thrombozytopenie

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise

Erstmaliger Abfall auf < 30 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1
Bei jedem weiteren Abfall unter 30 x 10^9/l Wiederanstieg auf ≥ 30 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3) einmal täglich. Nicht unter 5 mg einmal täglich dosieren.

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

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

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

Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC < 0,5 x 10^9/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < 25 x 10^9/l ist.

Empfohlene Dosierung
Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.

Schritte zur Dosisreduktion

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

Thrombozytopenie

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

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 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 (Dosisstufe -1, -2 oder -3)

Absetzen von Lenalidomid

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

Mantelzell-Lymphom (MCL)

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

Schritte zur Dosisreduktion

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

[1] - In Ländern, in denen die 2,5 mg Kapsel verfügbar ist.

Thrombozytopenie

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 50 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes (CBC) mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 60 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1)
Bei jedem weiteren Abfall unter 50 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 60 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2, -3, -4 oder -5). Nicht unter Dosisstufe -5 dosieren.

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

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

Follikuläres Lymphom (FL)

Die Lenalidomid-Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die ANC < 1 x 10^9/l und/oder die Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l beträgt, es sei denn, dies ist durch eine Lymphominfiltration des Knochenmarks bedingt.

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen für bis zu 12 Behandlungszyklen. Die empfohlene Initialdosis Rituximab beträgt 375 mg/m^2 intravenös (i.v.) jede Woche in Zyklus 1 (Tag 1, 8, 15 und 22) und an Tag 1 jedes 28-Tage-Zyklus für Zyklus 2 bis einschließlich 5.

Schritte zur Dosisreduktion

Anfangsdosis	20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28- Tage-Zyklus
Dosisstufe -1	15 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28- Tage-Zyklus
Dosisstufe -2	10 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28- Tage-Zyklus
Dosisstufe -3,	5 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage- Zyklus

Für Dosisanpassungen aufgrund einer Toxizität in Verbindung mit Rituximab siehe die entsprechende Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Thrombozytopenie

Veränderung der Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 50 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 50 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1)
Bei jedem weiteren Abfall unter 50 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 50 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2, -3). Nicht unter Dosisstufe -3 dosieren.

Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie

Veränderung der ANC	Empfohlene Vorgehensweise[a]
Abfall auf < 1 x 10^9/l für mindestens 7 Tage oder Abfall auf < 1 x 10^9/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5 °C) oder Abfall auf < 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1)
Bei jedem weiteren Abfall unter 1 x 10^9/l für mindestens 7 Tage oder Abfall auf < 1 x 10^9/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5 °C) oder Abfall auf < 0,5 x 10^9/l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage
Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10^9/l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2, -3,). Nicht unter Dosisstufe -3 dosieren.

[a] Nach Ermessen des Arztes zusätzlich G-CSF, wenn Neutropenie die einzige Toxizität auf der Dosisstufe ist.

<u>*Mantelzell-Lymphom (MCL) oder follikuläres Lymphom (FL)*</u>

Tumorlysesyndrom (TLS)
Alle Patienten sollten eine TLS-Prophylaxe erhalten (Allopurinol, Rasburicase oder Ähnliches gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung) und während der ersten Woche des ersten Zyklus oder auch über einen längeren Zeitraum, wenn es klinisch angezeigt ist, gut (oral) hydriert sein. Während des ersten Zyklus und wenn klinisch indiziert sollte zur Überwachung eines TLS wöchentlich eine entsprechende laborchemische Kontrolle durchgeführt werden.
Bei klinischem Grad-1-TLS oder laborchemischer Diagnose eines TLS kann die Lenalidomid-Behandlung (mit gleicher Dosis) fortgesetzt oder nach Ermessen des Arztes um eine Stufe reduziert werden. Entsprechend des lokalen Behandlungsstandards sollte eine intensive intravenöse Hydratation

und eine angemessene medizinische Behandlung erfolgen, bis die Elektrolytabweichungen korrigiert sind. Eine Behandlung mit Rasburicase kann notwendig sein, um eine Hyperurikämie zu reduzieren. Eine stationäre Behandlung des Patienten liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.
Bei Patienten mit klinischem Grad-2- bis Grad-4-TLS ist die Lenalidomid-Behandlung zu unterbrechen und eine laborchemische Kontrolle des Blutes wöchentlich oder nach klinischer Ausprägung zu kontrollieren. Es sollte eine intensive intravenöse Hydratation erfolgen und eine angemessene medizinische Behandlung nach dem lokalen Behandlungsstandard durchgeführt werden, bis die Elektrolytabweichungen behoben sind.
Eine Behandlung mit Rasburicase und eine stationäre Behandlung liegen im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn sich das TLS auf Grad 0 zurückgebildet hat, kann die Lenalidomid-Behandlung nach dem Ermessen des behandelnden Arztes mit der nächst niedrigeren Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tumor-Flare-Reaktion
Nach Ermessen des behandelnden Arztes kann Lenalidomid bei Patienten mit einer Grad-1- oder Grad-2-Tumor-Flare-Reaktion (TFR) ohne Unterbrechung oder Anpassung fortgesetzt werden. Eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), eine Kortikosteroid-Behandlung von begrenzter Dauer und/oder eine Behandlung mit Opioid-Analgetika liegt im Ermessen des Arztes. Bei Patienten mit einer Grad-3- oder Grad-4-TFR ist die Behandlung mit Lenalidomid zu unterbrechen und eine Therapie mit NSAR, Kortikosteroiden und/oder eine Gabe von Opioid-Analgetika einzuleiten. Nach Besserung der TFR zu ≤ Grad 1, ist die Lenalidomid-Behandlung mit der gleichen Dosis für den Rest des Zyklus wiederaufzunehmen. Die Patienten können zur Kontrolle der Symptome entsprechend den Behandlungsleitlinien für eine Grad-1- und Grad-2-TFR behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alle Anwendungsgebiete

Bei Auftreten anderer Grad-3- oder Grad-4-Toxizitäten, die als Lenalidomid-bedingt bewertet werden, sollte die Behandlung abgebrochen und nach Ermessen des behandelnden Arztes erst dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden, wenn sich die Toxizität auf ≤ 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, einer anaphylaktischen Reaktion, eines Grad-4-Hautausschlags, bei Auftreten exfoliativer oder bullöser Hautausschläge, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) muss Lenalidomid abgesetzt werden. Wurde die Behandlung wegen derartiger Reaktionen beendet, sollte sie nicht wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind
Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myeloma ab 75 Jahren sollten sorgfältig untersucht

werden, bevor eine Behandlung erwogen wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Follikuläres Lymphom
Bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab behandelt werden, ist die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bei Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren ähnlich. Zwischen den beiden Altersgruppen wurde kein Gesamtunterschied in Bezug auf die Wirksamkeit beobachtet.

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

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion und multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen, Mantelzell-Lymphom oder follikulärem Lymphom ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden zu Beginn der Therapie und während der gesamten Behandlung folgende Dosisanpassungen empfohlen.
Es liegen keine Erfahrungen aus Phase-3-Studien bei terminaler Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialysepflicht) vor.
Multiples Myelom

Nierenfunktion (CLcr)	**Dosisanpassung**
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg einmal täglich[1]

Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	7,5 mg einmal täglich[2] 15 mg jeden zweiten Tag
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse einzunehmen.

[1] Die Dosis kann nach 2 Zyklen auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht und diese verträgt.
[2] In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

Myelodysplastische Syndrome

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

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

Mantelzell-Lymphom

Nierenfunktion (CLcr)	**Dosisanpassung** (an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28 -Tage-Zyklen)
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg einmal täglich[1]
Schwere Niereninsuffizienz	7,5 mg einmal täglich[2]

(CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	15 mg jeden zweiten Tag
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse einzunehmen.

[1] Die Dosis kann nach 2 Zyklen auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht, diese aber verträgt.
[2] In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

Follikuläres Lymphom

Nierenfunktion (CLcr)	**Dosisanpassung** (an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
Mäßige Niereninsuffizienz (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg einmal täglich[1, 2]
Schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich
Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)	5 mg einmal täglich. An Dialysetagen ist die Dosis nach der Dialyse einzunehmen.

[1] Die Dosis kann nach 2 Zyklen auf 15 mg einmal täglich erhöht werden, wenn der Patient die Therapie vertragen hat.
[2] Bei Patienten mit einer Initialdosis von 10 mg, darf bei einer Dosisreduktion zur Kontrolle einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie oder -Thrombozytopenie oder einer Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid bedingt bewertet wird, nicht niedriger als 5 mg jeden zweiten Tag oder 2,5 mg einmal täglich dosiert werden.

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Lenalidomid Krka Kapseln sollten an den vorgesehenen Behandlungstagen etwa zur gleichen Zeit oral eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, mit oder ohne Mahlzeit, geschluckt werden.

Lenalidomid-Kapseln sollten nicht durch die Folie in der Blisterpackung gedrückt werden, da dies zu einer Beschädigung der Kapsel führen kann. Die Kapsel sollte aus der Verpackung genommen werden, indem die Folie von einer abgetrennten Blisterzelle abgezogen wird.

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

Wenn Lenalidomid in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, müssen vor Einleitung der Behandlung die entsprechenden Fachinformationen berücksichtigt werden.

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 (eine Amenorrhoe nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus).
- Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, bestätigt durch einen Facharzt für Gynäkologie.
- Frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie.
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

Beratung

Lenalidomid ist bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, es sei denn, alle folgenden Voraussetzungen werden eingehalten:
- Sie versteht das zu erwartende teratogene Risiko für das ungeborene Kind.
- Sie versteht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung ohne Unterbrechung, mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der gesamten Dauer der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung.
- Auch wenn eine 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 mindestens alle 4 Wochen zu unterziehen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur).
- Sie bestätigt, dass sie die Gefahren und notwendigen Vorsichtsmaßnahmen, die mit der Anwendung von 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 und unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen mit verlängerter Eliminationszeit, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, müssen alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, folgende Voraussetzungen erfüllen:
- Sie verstehen das zu erwartende teratogene Risiko, wenn sie mit einer schwangeren oder gebärfähigen Frau sexuell verkehren.
- Sie verstehen, dass der Gebrauch von Kondomen während der Behandlung und für mindestens 7 Tage 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 Lenalidomid 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 mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach der Behandlung mit Lenalidomid, und selbst während einer Einnahmeunterbrechung, mindestens 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 und in geringerem Maße bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen und Mantelzell-Lymphom, die eine Lenalidomid-Monotherapie anwenden, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5). Wenn eine Patientin zurzeit ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben gelisteten wirksamen Methoden umstellen. Das Risiko für venöse Thromboembolien bleibt für weitere 4 − 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums bestehen. Die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide könnte während einer gleichzeitigen Behandlung mit Dexamethason reduziert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonimplantate und Levonorgestrel-freisetzende 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 mindestens alle 4 Wochen wiederholt werden, einschließlich mindestens 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur). Diese Schwangerschaftstests müssen am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch bei dem verschreibenden Arzt durchgeführt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

Die Patienten dürfen während der Behandlung (und auch während Dosisunterbrechungen) sowie für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Lenalidomid kein Blut, keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln Einweghandschuhe tragen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackung oder Kapseln nicht handhaben (siehe Abschnitt 6.6).

Aufklärungsmaterial, Einschränkungen für die Verschreibung und Abgabe

Um Patienten zu helfen, eine fetale Lenalidomid-Exposition zu vermeiden, wird der Inhaber der Zulassung dem medizinischen Fachpersonal Aufklärungsmaterial zur Verfügung stellen, um die Warnungen vor der zu erwartenden Teratogenität von Lenalidomid zu verstärken, vor Behandlungsbeginn Ratschläge zur Kontrazeption zu erteilen und Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests zu liefern. Der verschreibende Arzt muss männliche und weibliche Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit einer entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. In Zusammenarbeit mit jeder zuständigen nationalen Behörde wurde ein national kontrolliertes Distributionssystem eingeführt. Das kontrollierte Distributionssystem umfasst die Verwendung einer Patientenkarte und/oder ähnlicher Materialien zur Kontrolle der Verschreibung und/oder Abgabe und für die Erfassung detaillierter Angaben über die Indikation, um die Off-Label-Anwendung innerhalb des Landes genau zu überwachen. Im Idealfall sollten der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Rezepts und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Die Abgabe von Lenalidomid an gebärfähige Frauen muss innerhalb von 7 Tagen nach der Verschreibung und nach einem ärztlich beaufsichtigten Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis erfolgen. Bei gebärfähigen Frauen darf die Verschreibung, entsprechend den Dosierungsschemata für die zugelassenen Indikationen, für eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), bei allen anderen Patienten für eine maximale Behandlungsdauer von 12 Wochen, ausgestellt werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt
Es liegen Berichte über Myokardinfarkte bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt wurden, insbesondere von Patienten mit bekannten Risikofaktoren sowie innerhalb der ersten 12 Monate bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason. Patienten mit bekannten Risikofaktoren – einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose – sind engmaschig zu überwachen und es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und

Hyperlipidämie) zu minimieren.

Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse
Bei Patienten mit multiplem Myelom ist die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) verbunden. Das Risiko einer venösen Thromboembolie wurde in geringerem Umfang unter Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beobachtet.

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

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

Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Thromboembolie – einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose – müssen daher engmaschig überwacht werden. Es sollten Maßnahmen ergriffen werden, um alle beeinflussbaren Risikofaktoren (wie z. B. Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu minimieren. Die gleichzeitige Gabe von 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 zugrundeliegenden 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.

Pulmonale Hypertonie
Bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, wurde über Fälle von pulmonaler Hypertonie mit z. T. tödlichem Ausgang berichtet. Die Patienten sollten daher vor Beginn und auch während einer Lenalidomid-Therapie auf Anzeichen und Symptome einer kardiopulmonalen Grunderkrankung untersucht werden.

Neutropenie und Thrombozytopenie
Zu den wichtigsten dosislimitierenden Toxizitäten von Lenalidomid gehören Neutropenie und Thrombozytopenie. Zur Überwachung von Zytopenien muss bei Behandlungsbeginn, wöchentlich während der ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich ein

Differentialblutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, erstellt werden. Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom sollte die Überwachung im Behandlungszyklus 3 und 4 alle 2 Wochen erfolgen und danach zu Beginn eines jeden Zyklus. Bei Patienten mit follikulärem Lymphom sollte in den ersten 3 Wochen von Zyklus 1 (28 Tage) ein wöchentliches Überwachungsschema erfolgen, alle 2 Wochen in Zyklus 2 bis einschließlich Zyklus 4 und danach zu Beginn jedes Behandlungszyklus. Es kann eine Behandlungsunterbrechung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer Neutropenie sollte der Arzt den Einsatz von Wachstumsfaktoren im Therapiemanagement der Patienten in Betracht ziehen. Die Patienten sollten angewiesen werden, febrile Episoden sofort zu melden.
Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei Anwendung von Begleitmedikationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.8, Hämorrhagische Erkrankungen), auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien und Epistaxis, zu achten.
Die gleichzeitige Gabe von Lenalidomid mit anderen myelosuppressiven Substanzen sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben
Die Nebenwirkungen aus der Studie CALGB 100104 umfassten Ereignisse nach hochdosiertem Melphalan und ASZT (HDM/ASZT) sowie Ereignisse in der Phase der Erhaltungstherapie. Eine zweite Analyse identifizierte Ereignisse, die nach Beginn der Erhaltungstherapie auftraten. In Studie IFM 2005-02 stammten die Nebenwirkungen nur aus der Phase der Erhaltungstherapie.

Insgesamt wurde in den beiden Studien zur Bewertung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei NDMM-Patienten nach einer ASZT eine Grad-4-Neutropenie in den Lenalidomid-Erhaltungstherapie-Armen häufiger beobachtet als in den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 16,4 % vs. 0,7 % in der Studie IFM 2005-02). Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Neutropenie-Ereignisse, die zum Absetzen von Lenalidomid geführt haben, wurden bei 2,2 % der Patienten in der Studie CALGB 100104 bzw. bei 2,4 % der Patienten in der Studie IFM 2005-02 berichtet. Febrile Grad-4-Neutropenie wurde in beiden Studien in den Lenalidomid- und den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen vergleichbar häufig berichtet (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 0,3 % vs. 0 % in der Studie IFM 2005-02). Die Patienten sind anzuweisen, febrile Episoden unverzüglich zu melden; eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisreduktion können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie wurde in den Studien zur Bewertung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei NDMM-Patienten nach einer ASZT in den Lenalidomid-Erhaltungstherapie-Armen häufiger beobachtet als in den Placebo-Erhaltungstherapie-Armen (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % nach Beginn der Erhaltungstherapie] in der Studie CALGB 100104 bzw. 13,0 % vs. 2,9 % in der Studie IFM 2005-02). Patienten und Ärzte sind angehalten, insbesondere bei Anwendung von Begleitmedikationen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 4.8, Hämorrhagische Erkrankungen), auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien und Epistaxis, zu achten.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und die mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden
In der Studie SWOG S0777 wurde eine Grad-4-Neutropenie im Behandlungsarm mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (RVd) weniger häufig beobachtet als im Rd-Vergleichsarm (2,7 % vs. 5,9 %). Eine febrile Grad-4-Neutropenie wurde im RVd-Arm vergleichbar häufig berichtet wie im Rd-Arm (0,0 % vs. 0,4 %). Die Patienten sind anzuhalten, febrile Episoden sofort zu melden. Möglicherweise ist eine Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie wurde im RVd-Arm häufiger beobachtet als im Rd-Vergleichsarm (17,2 % vs. 9,4 %).

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden
Grad-4-Neutropenie wurde in den Studienarmen Lenalidomid in Kombination mit 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).

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

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

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einer erhöhten 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).

Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie
Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie ist mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-4-Neutropenie verbunden (bei 5,1 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8). Febrile Episoden einer Grad-4-Neutropenie wurden mit geringer Häufigkeit beobachtet (bei 0,6 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8).

Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist mit einer erhöhten Inzidenz einer Grad-3- und Grad-4-Thrombozytopenie verbunden (bei 9,9 % bzw. 1,4 % der mit Lenalidomid/Dexamethason behandelten Patienten im Vergleich zu 2,3 % und 0,0 % der mit Placebo/Dexamethason behandelten Patienten; siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Follikuläres Lymphom
Die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab ist bei Patienten mit follikulärem Lymphom mit einer höheren Inzidenz einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie im Vergleich zu Patienten im

Placebo/Rituximab-Arm verbunden. Febrile Neutropenie und eine Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie wurden im Lenalidomid/Rituximab-Arm häufiger beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Periphere Neuropathie
Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid, das bekanntermaßen schwere periphere Neuropathie hervorrufen kann. Bei Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Melphalan und Prednison oder bei einer Lenalidomid-Monotherapie oder bei Langzeitanwendung von Lenalidomid zur Behandlung eines neu diagnostizierten multiplen Myeloms wurde kein Anstieg von peripherer Neuropathie beobachtet.

Die Kombination von Lenalidomid mit intravenösem Bortezomib und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom ist häufiger mit peripherer Neuropathie verbunden. Die Häufigkeit war geringer, wenn Bortezomib subkutan gegeben wurde. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.8 und die Fachinformation von Bortezomib.

Tumor-Flare-Reaktion und Tumorlysesyndrom
Da Lenalidomid eine antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu den Komplikationen eines Tumorlysesyndroms (TLS) kommen. Fälle von TLS und Tumor-Flare-Reaktionen (TFR), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8).Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind für das Auftreten eines TLS und einer TFR gefährdet. Bei der Einleitung einer Lenalidomid-Behandlung bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen, insbesondere während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung, und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Mantelzell-Lymphom
Eine sorgfältige Überwachung und Untersuchung auf eine TFR wird empfohlen. Patienten mit hohem Mantelzell-Lymphom internationalem prognostischem Index (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) bei Diagnose oder einer großen Tumormasse (mindestens eine Läsion mit ≥ 7 cm an ihrem größten Durchmesser) bei Behandlungsbeginn können in Bezug auf eine TFR gefährdet sein. Eine Tumor-Flare-Reaktion kann ein Fortschreiten der Erkrankung (PD, Progressive Disease) imitieren. Patienten in den klinischen Studien MCL-002 und MCL-001 mit einer Grad-1- und Grad-2-TFR wurden mit Kortikosteroiden, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Opioid-Analgetika behandelt, um die TFR-Symptome zu kontrollieren. Die Entscheidung für therapeutische Maßnahmen bei einer TFR sollte nach sorgfältiger klinischer Beurteilung des einzelnen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Follikuläres Lymphom
Eine sorgfältige Überwachung und Untersuchung auf eine TFR wird empfohlen. Die Tumor-Flare-Reaktion kann eine PD imitieren. Patienten, bei denen eine Grad-1- und Grad-2-TFR auftrat, wurden mit Kortikosteroiden, NSAR und/oder Opioid-Analgetika zur Kontrolle der TFR-Symptome behandelt. Die Entscheidung für therapeutische Maßnahmen bei einer TFR sollte nach sorgfältiger klinischer Beurteilung des einzelnen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Eine sorgfältige Überwachung und Untersuchung auf ein TLS wird empfohlen. Die Patienten sollten gut hydriert sein und eine TLS-Prophylaxe erhalten, zusätzlich zu wöchentlichen laborchemischen Kontrollen während des ersten Zyklus oder darüber hinaus, falls klinisch angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Tumorlast
Mantelzell-Lymphom
Lenalidomid wird nicht für die Behandlung von Patienten mit hoher Tumorlast empfohlen, wenn

alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

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

Unerwünschte Ereignisse
In der Studie MCL-002 wurde während des Behandlungszyklus 1 bei 14 % (11/81) der Patienten mit hoher Tumorlast die Behandlung im Lenalidomid-Arm abgebrochen, gegenüber 4 % (1/28) in der Kontrollgruppe. Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch bei Patienten mit hoher Tumorlast während des Behandlungszyklus 1 im Lenalidomid-Arm waren unerwünschte Ereignisse, bei 64 % (7/11).
Patienten mit hoher Tumorlast sollten daher engmaschig auf Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), einschließlich Zeichen einer Tumor-Flare-Reaktion (TFR), überwacht werden. Bitte beachten Sie für Dosisanpassungen bei einer TFR den Abschnitt 4.2.
Eine hohe Tumorlast war definiert als mindestens eine Läsion ≥ 5 cm im Durchmesser oder 3 Läsionen ≥ 3 cm.

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen
Fälle von allergischen Reaktionen, darunter Angioödem, anaphylaktische Reaktion und schwere Hautreaktionen, einschließlich SJS, TEN und DRESS-Syndrom wurden bei mit Lenalidomid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten von ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen aufgeklärt und aufgefordert werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie solche Symptome entwickeln. Bei einem Angioödem, einer anaphylaktischen Reaktion, exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS, TEN oder DRESS muss Lenalidomid abgesetzt und darf nach einem Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. Bei anderen Formen von Hautreaktionen ist in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Lenalidomid zu erwägen. 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. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.

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.

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten, lag die Inzidenzrate von hämatologischen SPM bei 0,00 - 0,16 pro 100 Personenjahre und die Inzidenzrate von SPM in Form von soliden Tumoren bei 0,21 - 1,04 pro 100 Personenjahre.

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

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

Das Risiko für das Auftreten hämatologischer SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und ASZT berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

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

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

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

Progression zu anderen Malignomen bei Mantelzell-Lymphom
Beim Mantelzell-Lymphom stellen AML, B-Zell-Malignome und nicht-melanozytärer Hautkrebs

(non-melanoma skin cancer, NMSC) identifizierte Risiken dar.

Sekundäre Primärmalignome bei follikulärem Lymphom
In einer klinischen Studie zum rezidivierten/refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), die auch Patienten mit follikulärem Lymphom einschloss, wurde kein erhöhtes Risiko für SPM im Lenalidomid/Rituximab-Arm im Vergleich zum Placebo/Rituximab-Arm beobachtet. Ein hämatologisches SPM von AML trat in 0,29 pro 100 Personenjahre im Lenalidomid/Rituximab-Arm auf, verglichen mit 0,29 pro 100 Personenjahre bei Patienten, die Placebo/Rituximab erhielten. Die Inzidenzrate von hämatologischen plus soliden Tumor-SPM (ohne nicht-melanozytäre Malignome der Haut) betrug 0,87 pro 100 Personenjahre im Lenalidomid/Rituximab-Arm, verglichen mit 1,17 pro 100 Personenjahre bei Patienten, die Placebo/Rituximab erhielten, wobei die mediane Nachbeobachtung 30,59 Monate (Bereich 0,6 bis 50,9 Monate) betrug.

Nicht-melanozytäre Malignome der Haut stellen identifizierte Risiken dar und umfassen Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut.

Die behandelnden Ärzte sollten Patienten im Hinblick auf die Entwicklung von SPMs überwachen. Sowohl der potenzielle Nutzen von Lenalidomid als auch das Risiko von SPM sollten berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Lenalidomid in Erwägung gezogen wird.

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

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

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

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

Virusreaktivierung
Es liegen Berichte über Fälle von Virusreaktivierung bei Patienten vor, die mit Lenalidomid behandelt

wurden, darunter auch schwerwiegende Fälle mit Reaktivierung von Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Viren (HBV).

Einige Fälle von Virusreaktivierung hatten einen tödlichen Ausgang.

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

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Im Zusammenhang mit Lenalidomid wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es wurde über PML mehrere Monate bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Lenalidomid berichtet. Die Fälle wurden generell bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Dexamethason behandelt wurden oder zuvor mit einer immunsuppressiven Chemotherapie behandelt worden waren. Ärzte sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen überwachen und PML bei der Differenzialdiagnose bei Patienten mit neuen oder sich verschlechternden neurologischen Symptomen, kognitiven oder verhaltensbezogenen Anzeichen oder Symptomen berücksichtigen. Patienten sollten außerdem geraten werden, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese Symptome bemerken können, die dem Patienten nicht bewusst sind.

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Einnahme von Lenalidomid nicht mit einer Induktion zu rechnen, die zu einer verringerten Wirksamkeit von Arzneimitteln, einschließlich hormonalen Kontrazeptiva, führt. Dexamethason ist jedoch bekanntermaßen ein schwacher bis mäßiger Induktor von CYP3A4 und beeinflusst vermutlich auch andere Enzyme wie auch Transporter. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva während der Behandlung reduziert sein könnte. Es müssen zuverlässige Maßnahmen zur Vermeidung einer Schwangerschaft ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Warfarin

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

Digoxin

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

Statine

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

Dexamethason

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Gebärfähige Frauen / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn es bei einer Frau, die mit Lenalidomid behandelt wird, zu einer Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung abgebrochen werden und die Patientin muss zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie, überwiesen werden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten, der mit Lenalidomid behandelt wird, schwanger wird, wird empfohlen, sie zur Abklärung und Beratung an einen Teratologen oder an einen Arzt mit Erfahrung in Teratologie zu überweisen.

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lenalidomid in die Muttermilch übergeht. Deshalb soll 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 geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Zusammenhang mit der Anwendung von Lenalidomid wurde über Erschöpfung, Benommenheit, Somnolenz, Vertigo und verschwommenes Sehen berichtet. Daher wird bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter der Lenalidomid-Erhaltungstherapie häufiger (≥ 5 %) als unter Placebo beobachtet wurden, waren:
- Pneumonie (10,6 %; Sammelbegriff) aus der Studie IFM 2005-02
- Lungeninfektionen (9,4 % [9,4 % nach Beginn der Erhaltungstherapie]) aus der Studie CALGB 100104

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

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

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und die mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt werden Schwerwiegende
Nebenwirkungen, die in der Studie SWOG S0777 unter Lenalidomid in Kombination mit intravenösem Bortezomib und Dexamethason häufiger (≥ 5%) beobachtet wurden als unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, waren:
- Hypotonie (6,5 %), Lungeninfektion (5,7 %), Dehydratation (5,06 %).

Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason häufiger beobachtet wurden als unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, waren: Fatigue (73,3 %), periphere Neuropathie (71,8 %), Thrombozytopenie (57,6 %), Obstipation (56,1 %), Hypokalzämie (50,0 %).

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden
Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Rd und Rd18) häufiger (≥ 5 %) als unter Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) beobachtet wurden, waren:
- Pneumonie (9,8 %)
- Nierenversagen (auch akutes) (6,3 %)

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

Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden
Schwerwiegende Nebenwirkungen, die unter Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie (MPR+R) bzw. unter Melphalan, Prednison und Lenalidomid gefolgt

von Placebo (MPR+p) häufiger (≥ 5 %) als unter Melphalan, Prednison und Placebo gefolgt von Placebo (MPp+p) beobachtet wurden, waren:
- Febrile Neutropenie (6,0 %)
- Anämie (5,3 %)

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

Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie
In zwei placebo-kontrollierten Phase-3-Studien wurden 353 Patienten mit multiplem Myelom mit einer Kombination aus Lenalidomid/Dexamethason und 351 Patienten mit einer Kombination aus Placebo/Dexamethason behandelt.

Die schwersten Nebenwirkungen, die unter der Kombination Lenalidomid/Dexamethason häufiger als unter der Kombination Placebo/Dexamethason beobachtet wurden, waren:
- Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie) (siehe Abschnitt 4.4)
- Grad-4-Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)

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

Myelodysplastische Syndrome
Das gesamte Sicherheitsprofil von Lenalidomid bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen stützt sich auf Daten von insgesamt 286 Patienten aus einer Phase-2-Studie und einer Phase-3-Studie (siehe Abschnitt 5.1). In der Phase-2-Studie wurden alle 148 Patienten mit Lenalidomid behandelt. In der Phase-3-Studie wurden während der doppelblinden Phase 69 Patienten mit 5 mg Lenalidomid, 69 Patienten mit 10 mg und 67 Patienten mit Placebo behandelt.

Die häufigsten Nebenwirkungen traten tendenziell in den ersten 16 Wochen der Behandlung mit Lenalidomid auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren:
- Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie) (siehe Abschnitt 4.4)
- Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie, febrile Neutropenie und Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in den Lenalidomid-Gruppen häufiger auftraten als im Kontrollarm der Phase-3-Studie, waren Neutropenie (76,8 %), Thrombozytopenie (46,4 %), Diarrhoe (34,8 %), Obstipation (19,6 %), Nausea (19,6 %), Juckreiz (25,4 %), Hautausschlag (18,1 %), Fatigue (18,1 %) und Muskelkrämpfe (16,7 %).

Mantelzell-Lymphom
Das Gesamtsicherheitsprofil von Lenalidomid bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom basiert auf den Daten von 254 Patienten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie der Phase 2 (MCL-002) (siehe Abschnitt 5.1).
Außerdem wurden Nebenwirkungen aus der unterstützenden Studie MCL-001 in die Tabelle 3 aufgenommen.
Schwerwiegende Nebenwirkungen, die in der Studie MCL-002 im Lenalidomid-Arm häufiger (mit einem Unterschied von mindestens 2 Prozentpunkten) beobachtet wurden als im Kontrollarm,waren:
- Neutropenie (3,6 %)
- Lungenembolie (3,6 %)
- Diarrhoe (3,6 %)

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

In der Studie MCL-002 wurde insgesamt ein sichtbarer Anstieg der vorzeitigen Todesfälle (innerhalb von 20 Wochen) beobachtet. Patienten mit hoher Tumorlast bei Behandlungsbeginn haben ein erhöhtes Risiko eines vorzeitigen Todes, im Lenalidomid-Arm waren es 20 % (16/81) und im Kontrollarm 7 % (2/28). Im 52-Wochen-Zeitraum lagen die entsprechenden Zahlen bei 39,5 % (32/81) und 21 % (6/28) (siehe Abschnitt 5.1).
Während des Behandlungszyklus 1 wurde bei 14 % (11/81) der Patienten mit hoher Tumorlast die Behandlung im Lenalidomid-Arm abgebrochen, gegenüber 4 % (1/28) in der Kontrollgruppe. Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch bei Patienten mit hoher Tumorlast während des Behandlungszyklus 1 im Lenalidomid-Arm waren unerwünschte Ereignisse, bei 64 % (7/11). Eine hohe Tumorlast war definiert als mindestens eine Läsion ≥ 5 cm im Durchmesser oder 3 Läsionen ≥ 3 cm.

Follikuläres Lymphom
Das Gesamtsicherheitsprofil von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom basiert auf Daten von 294 Patienten aus einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie (NHL-007). Zusätzlich wurden Nebenwirkungen aus der unterstützenden Studie NHL-008 in Tabelle 5 aufgenommen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die in der Studie NHL-007 im Lenalidomid/Rituximab-Arm häufiger (mit einem Unterschied von mindestens 1 Prozentpunkt) beobachtet wurden als im Vergleich zum Placebo/Rituximab-Arm, waren:
- Febrile Neutropenie (2,7 %)
- Lungenembolie (2,7 %)
- Pneumonie (2,7 %)

In der NHL-007 Studie waren die Nebenwirkungen, die im Lenalidomid/Rituximab-Arm häufiger beobachtet wurden als im Placebo/Rituximab-Arm (mit einer um mindestens 2 % höheren Häufigkeit) Neutropenie (58,2 %), Diarrhoe (30,8 %), Leukopenie (28,8 %), Obstipation (21,9 %), Husten (21,9 %) und Fatigue (21,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit ist definiert als: Sehr häufig (≥ 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 Nebenwirkungen sind in den nachstehenden Tabellen in die entsprechenden Kategorien eingeordnet und nach der in einer der klinischen Hauptstudien beobachteten höchsten Häufigkeit aufgeführt.

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit

einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie behandelt wurden

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

Knochenerkrankungen	Häufig Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, Asthenie, Fieber	Häufig Fatigue, Asthenie

◊ Als schwerwiegend gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien bei NDMM-Patienten nach einer ASZT
* Gilt nur für schwerwiegende Nebenwirkungen
^ Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
[a] Der unerwünschte-Ereignisse(UE)-Sammelbegriff „Pneumonie" umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: Bronchopneumonie, Lobärpneumonie, Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci, Pneumonie, Pneumonie durch Klebsiella, Pneumonie durch Legionella, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Streptokokken, virale Pneumonie, Lungenerkrankung, Pneumonitis
[b] Der UE-Sammelbegriff „Sepsis" umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: bakterielle Sepsis, Pneumokokkensepsis, septischer Schock, Staphylokokkensepsis
[c] Der UE-Sammelbegriff „periphere Neuropathie" umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie
[d] Der UE-Sammelbegriff „tiefe Venenthrombose" umfasst folgende bevorzugte Bezeichnungen: tiefe Venenthrombose, Thrombose, Venenthrombose

Tabellarische Zusammenfassung zur Kombinationstherapie bei MM

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, 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[◊], Rhinitis Häufig Sepsis[◊,◊◊], Lungeninfektion[◊◊], Harnwegsinfektion[◊◊], Sinusitis	Häufig Pneumonie[◊,◊◊], bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Zellulitis[◊], Sepsis[◊,◊◊], Lungeninfektion[◊◊], Bronchitis[◊], Atemwegsinfektion[◊◊], Harnwegsinfektion[◊◊], infektiöse Enterokolitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich Basalzellkarzinom[^,◊], Plattenepithelkarzinom der Haut[^,◊,*]	Häufig Akute myeloische Leukämie[◊], myelodysplastisches Syndrom[◊], Plattenepithelkarzinom der Haut[^,◊,**] Gelegentlich Akute T-Zell-Leukämie[◊], Basalzellkarzinom[^,◊], Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie[^,◊,◊◊], Thrombozytopenie[^,◊,◊◊],	Sehr häufig Neutropenie[^,◊,◊◊], Thrombozytopenie[^,◊,◊◊],

	Anämie◊, hämorrhagische Erkrankung^, Leukopenie, Lymphopenie <u>Häufig</u> Febrile Neutropenie^,◊, Panzytopenie◊ <u>Gelegentlich</u> Hämolyse, autoimmunhämolytische Anämie, hämolytische Anämie	Anämie◊, Leukopenie, Lymphopenie <u>Häufig</u> Febrile Neutropenie^,◊, Panzytopenie◊, hämolytische Anämie <u>Gelegentlich</u> Hyperkoagulation, Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Gelegentlich</u> Überempfindlichkeitsreaktion^	
Endokrine Erkrankungen	<u>Häufig</u> Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Sehr häufig</u> Hypokaliämie◊,◊◊, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypokalzämie◊, Hyponatriämie◊, Dehydratation◊◊, Appetitlosigkeit◊◊, Gewichtsverlust <u>Häufig</u> Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Hyperkalzämie+	<u>Häufig</u> Hypokaliämie◊,◊◊, Hyperglykämie, Hypokalzämie◊, Diabetes mellitus◊, Hypophosphatämie, Hyponatriämie◊, Hyperurikämie, Gicht, Dehydratation◊◊, Appetitlosigkeit◊◊, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Sehr häufig</u> Depression, Schlaflosigkeit <u>Gelegentlich</u> Libidoverlust	<u>Häufig</u> Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Periphere Neuropathien◊◊, Parästhesie, Schwindel◊◊, Tremor, Störung der Geschmacksempfindung, Kopfschmerzen <u>Häufig</u> Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Synkope◊◊, Neuralgie, Dysästhesie	<u>Sehr häufig</u> Periphere Neuropathien◊◊ <u>Häufig</u> Schlaganfall◊, Schwindel◊◊, Synkope◊◊, Neuralgie <u>Gelegentlich</u> Intrakranielle Blutung^, transitorische ischämische Attacke, zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen	<u>Sehr häufig</u> Katarakte, verschwommenes Sehen <u>Häufig</u> Reduzierte Sehschärfe	<u>Häufig</u> Katarakt <u>Gelegentlich</u> Erblindung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Häufig</u> 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[^,◊,◊◊], Hypotonie[◊◊] Häufig Hypertonie, Ekchymosen[^]	Sehr häufig Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie[^,◊,◊◊] Häufig Vaskulitis, Hypotonie[◊◊], Hypertonie Gelegentlich Ischämie, periphere Ischämie, intrakranielle venöse Sinusthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe[◊,◊◊], Nasenbluten[^], Husten Häufig Dysphonie	Häufig Atemnotsyndrom[◊], Dyspnoe[◊,◊◊], pleuritische Schmerzen[◊◊], Hypoxie[◊◊]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe[◊,◊◊], Obstipation[◊], Bauchschmerzen[◊,◊◊], Nausea, Erbrechen[◊◊], Dyspepsie, Mundtrockenheit, Stomatitis Häufig Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen und Zahnfleischbluten)[^,◊◊], Dysphagie Gelegentlich Colitis, Typhlitis	Häufig Gastrointestinale Blutung[^,◊,◊◊], Dünndarmobstruktion[◊◊,] Diarrhoe[◊◊,] Obstipation[◊,] Bauchschmerzen[◊◊,] Nausea, Erbrechen[◊◊]
Leber- und Gallen-erkrankungen	Sehr häufig Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht Häufig Leberzellschädigung[◊◊], abnormale Leberfunktionstests[◊], Hyperbilirubinämie	Häufig Cholestase[◊], Hepatotoxizität, Leberzellschädigung[◊◊], Alanin-Aminotransferase erhöht, abnormale Leberfunktionstests[◊] Gelegentlich Leberinsuffizienz[^]

	Gelegentlich Leberinsuffizienz^	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Hautausschläge◊◊, Juckreiz Häufig Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, trockene Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Ekzem, Erythem Gelegentlich Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen◊◊, Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreaktion	Häufig Hautausschläge◊◊ Gelegentlich Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen◊◊
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Muskelschwäche◊◊, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen◊, Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen◊,◊◊), Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Arthralgie◊ Häufig Gelenksschwellung	Häufig Muskelschwäche◊◊, Knochenschmerzen◊, Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen◊,◊◊) Gelegentlich Gelenksschwellung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig Nierenversagen (auch akut)◊, ◊◊ Häufig Hämaturie^, Harnverhalt, Harninkontinenz Gelegentlich Erworbenes Fanconi-Syndrom	Gelegentlich Renale Tubulusnekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig Erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue◊,◊◊, Ödeme (einschließlich periphere Ödeme), Fieber◊,◊◊, Asthenie, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen und Rigor) Häufig Brustschmerzen◊,◊◊, Lethargie	Sehr häufig Fatigue ◊,◊◊ Häufig Peripheres Ödem, Fieber◊,◊◊, Asthenie

Untersuchungen	Sehr häufig Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Häufig C-reaktives Protein erhöht	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Sturz, Prellungen[^]	

[◊◊] Als schwerwiegend gemeldete Nebenwirkungen in klinischen Studien an Patienten mit NDMM, die Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erhielten.
[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
[◊] Nebenwirkungen, die in klinischen Studien als schwerwiegend berichtet wurden, bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder mit Melphalan und Prednison behandelt wurden.
[+] Bezieht sich nur auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
[*] Über Plattenepithelkarzinom der Haut wurde in klinischen Studien an vorbehandelten Myelompatienten unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollen berichtet.
[**] Über Plattenepithelkarzinom der Haut wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem Myelom unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollen berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung zur Monotherapie

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

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

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	**Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit**	**Grad 3 / 4 Nebenwirkungen/Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊]	Sehr häufig Pneumonie[◊] Häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie[^,◊], Neutropenie[^,◊], Leukopenie	Sehr häufig Thrombozytopenie[^,◊], Neutropenie[^,◊], Leukopenie Häufig Febrile Neutropenie[^,◊]
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetitlosigkeit Häufig Eisenüberladung, Gewichtsverlust	Häufig Hyperglykämie[◊], Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Häufig Veränderte Stimmung[◊,~]
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen Häufig Parästhesie	
Herzerkrankungen		Häufig

		Akuter Myokardinfarkt[^,◊], Vorhofflimmern[◊], Herzinsuffizienz [◊]
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypertonie, Hämatome	Häufig Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie[^,◊]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Nasenbluten[^]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe[◊], Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen), Nausea, Erbrechen, Obstipation Häufig Mundtrockenheit, Dyspepsie	Häufig Diarrhoe[◊], Nausea, Zahnschmerzen
Leber- und Gallen-erkrankungen	Häufig Abnormale Leberfunktionstests	Häufig Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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 Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Pharyngitis, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen)	Häufig Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Häufig Sturz

[^] Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
[◊] Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei myelodysplastischen Syndromen in klinischen Studien.
~Veränderte Stimmung wurde als ein häufiges schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei myelodysplastischen Syndromen in der Phase-3-Studie gemeldet. Das Ereignis wurde nicht als Grad-3- oder Grad-4-Ereignis gemeldet.
Algorithmus, der für den Einschluss in die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) angewendet wurde: Alle mit dem Algorithmus für die Phase-3-Studie erfassten Nebenwirkungen sind in die europäische Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen worden. Für diese Nebenwirkungen wurde eine zusätzliche Kontrolle der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die mit dem Algorithmus der Phase-2-Studie erfasst wurden, durchgeführt, und wenn die Nebenwirkungshäufigkeit in der Phase-2-Studie höher war als in der Phase-3-Studie, wurde das Ereignis mit der Häufigkeit in die europäische Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, mit der es in der Phase-2-Studie aufgetreten war.
[#] Für myelodysplastische Syndrome angewendeter Algorithmus:

- Phase-3-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-2-Studie
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 5 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten
  - Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei 1 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten
  - Alle unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei 1 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten

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

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	**Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit**	**Grad 3 / 4 Nebenwirkungen/Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Nasopharyngitis, Pneumonie[◊] Häufig Sinusitis	Häufig Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Pneumonie[◊]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig Tumor-Flare-Reaktion	Häufig Tumor-Flare-Reaktion, Plattenepithelkarzinom der Haut[^,◊], Basalzellkarzinom[^,◊]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Thrombozytopenie[^], Neutropenie[^,◊], Leukopenie[◊], Anämie[◊] Häufig Febrile Neutropenie[^,◊]	Sehr häufig Thrombozytopenie[^], Neutropenie[^,◊], Anämie[◊] Häufig Febrile Neutropenie[^,◊], Leukopenie[◊]
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	Sehr häufig Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Hypokaliämie Häufig Dehydratation[◊]	Häufig Dehydratation[◊], Hyponatriämie, Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Dysgeusie, Kopfschmerzen, periphere Neuropathien	Häufig Periphere Neuropathien, Lethargie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig Vertigo	
Herzerkrankungen		Häufig Myokardinfarkt (einschließlich akut)[^,◊], Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie[◊]	Häufig Tiefe Venenthrombose[◊], Lungenembolie[^,◊], Hypotonie[◊]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	Sehr häufig Dyspnoe[◊]	Häufig Dyspnoe[◊]

und Mediastinums		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhoe◊, Nausea◊, Erbrechen◊, Obstipation Häufig Bauchschmerzen◊	Häufig Diarrhoe◊, Bauchschmerzen◊, Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Hautausschläge (einschließlich allergische Dermatitis), Juckreiz Häufig Nächtliche Schweißausbrüche, trockene Haut	Häufig Hautausschläge
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen Häufig Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität, Muskelschwäche◊	Häufig Rückenschmerzen, Muskelschwäche◊, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Häufig Nierenversagen◊
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue, Asthenie◊, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber◊, Husten) Häufig Schüttelfrost	Häufig Fieber◊, Asthenie◊, Fatigue

^ Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

◊ Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei Mantelzell-Lymphom in klinischen Studien Für das Mantelzell-Lymphom angewendeter Algorithmus:

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

Tabellarische Zusammenfassung für die Kombinationstherapie bei FL

Die folgende Tabelle wurde anhand von Daten aus den Hauptstudien (NHL-007 und NHL-008) erstellt, in denen Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt wurde.

Tabelle 5: Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab behandelt wurden

Systemorganklasse/ Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/ Häufigkeit	Grad 3 / 4 Nebenwirkungen/Häufigkeit

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Infektion der oberen Atemwege Häufig Pneumonie[◊], Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Harnwegsinfektion	Häufig Pneumonie[◊], Sepsis[◊], Lungeninfektion, Bronchitis, Gastroenteritis, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Zellulitis[◊]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig Tumor-Flare-Reaktion[^] Häufig Plattenepithelzellkarzinom der Haut[◊,^,+]	Häufig Basalzellkarzinom[^,◊]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Neutropenie[^,◊], Anämie[◊], Thrombozytopenie[^], Leukopenie[**] Lymphopenie[***]	Sehr häufig Neutropenie[^,◊] Häufig Anämie[◊], Thrombozytopenie[^], Febrile Neutropenie[◊], Panzytopenie, Leukopenie[**], Lymphopenie[***]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit, Hypokaliämie Häufig Hypophosphatämie, Dehydratation	Häufig Dehydratation, Hyperkalziämie[◊], Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Depression, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Kopfschmerz, Schwindelgefühl Häufig Periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie	Häufig Synkope
Herzerkrankungen	Gelegentlich Arrhythmie[◊]	
Gefäßerkrankungen	Häufig Hypotonie	Häufig Lungenembolie[^,◊], Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Dyspnoe[◊], Husten, Häufig Oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie	Häufig Dyspnoe[◊]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Abdominalschmerz[◊], Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie Häufig Oberbauchschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit	Häufig Abdominalschmerz[◊], Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Hautausschlag*, Pruritus Häufig Trockene Haut, nächtliche Schweißausbrüche, Erythem	Häufig Hautausschlag*, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Arthralgie Häufig Schmerzen in einer Extremität, Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen	Häufig Muskelschwäche, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Häufig Akute Nierenschädigung◊
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fieber, Fatigue, Asthenie, peripheres Ödem Häufig Unwohlsein, Schüttelfrost	Häufig Fatigue, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig Alaninaminotransferase erhöht Häufig Gewicht erniedrigt, Bilirubin im Blut erhöht	

^ Siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen Für das follikuläre Lymphom angewendeter Algorithmus:
Kontrollierte Phase-3-Studie:

- NHL-007 Nebenwirkungen - Alle behandlungsbedingten UE bei ≥ 5,0 % der Studienteilnehmer im Lenalidomid/Rituximab-Arm und mindestens einer um 2,0 % höheren Häufigkeit (%) im Lenalidomid-Arm als im Kontrollarm - (Sicherheitskollektiv)
- NHL-007 Gr. 3/4 Nebenwirkungen - Alle behandlungsbedingten UE von Grad 3 oder 4 bei mindestens 1,0 % der Studienteilnehmer im Lenalidomid/Rituximab-Arm und einer um mindestens 1,0 % höheren Häufigkeit im Lenalidomid-Arm als im Kontrollarm - (Sicherheitskollektiv)
- NHL-007 Schwerwiegende Nebenwirkungen - Alle schwerwiegenden behandlungsbedingten UE bei mindestens 1,0 % der Studienteilnehmer im Lenalidomid/Rituximab-Arm und einer um mindestens 1,0 % höheren Häufigkeit im Lenalidomid/Rituximab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm - (Sicherheitskollektiv)

FL, einarmige Phase-3-Studie:

- NHL-008 Nebenwirkungen - Alle behandlungsbedingten UE bei > 5,0 % der Studienteilnehmer
- NHL-008 Nebenwirkungen Gr. 3/4 - Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4, die von ≥ 1,0 % der Studienteilnehmer berichtet wurden.
- NHL-008 schwerwiegende Nebenwirkungen - Alle schwerwiegenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die von ≥ 1,0 % der Studienteilnehmer gemeldet wurden.

◊ Als schwerwiegend gemeldete unerwünschte Ereignisse bei follikulärem Lymphom in klinischen Studien
+ Bezieht sich nur auf schwerwiegende Nebenwirkungen
* Ausschlag umfasst den bevorzugten Begriff (PT, preferred term) Ausschlag und makulopapulöser Ausschlag
** Leukopenie umfasst den PT Leukopenie und verminderte Zahl weißer Blutzellen
*** Lymphopenie umfasst PT Lymphopenie und verminderte Lymphozytenzahl

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 6: Nebenwirkungen nach Markteinführung bei Patienten unter der Behandlung mit Lenalidomid

Systemorganklasse / Bevorzugte Bezeichnung	Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit	Grad 3 / 4 Nebenwirkungen/Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus-Infektionen	Nicht bekannt Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus-Infektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Selten Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt Erworbene Hämophilie	
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Anaphylaktische Reaktion^ Nicht bekannt Abstoßung eines transplantierten soliden Organs	Selten Anaphylaktische Reaktion^
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hyperthyreose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich Pulmonale Hypertonie	Selten Pulmonale Hypertonie Nicht bekannt Interstitielle Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Nicht bekannt Pankreatitis, gastrointestinale Perforation (einschließlich Divertikel-, Dünndarm- und Dickdarmperforationen)^
Leber- und Gallen-erkrankungen	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 Unterhautgewebes		Gelegentlich Angioödem Selten Stevens-Johnson-Syndrom^, toxische epidermale Nekrolyse^ Nicht bekannt Leukozytoklastische Vaskulitis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen^

^ 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 bei 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

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

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

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

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

Eine Grad-4-Neutropenie wurde in der Studie SWOG S0777 im RVd-Arm weniger häufig beobachtet als im Rd-Vergleichsarm (2,7 % vs. 5,9 %). Eine febrile Grad-4-Neutropenie wurde im RVd-Arm vergleichbar häufig gemeldet wie im Rd-Arm (0,0 % vs. 0,4 %).

Eine Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie wurde im RVd-Arm häufiger beobachtet als im Rd-Vergleichsarm (17,2 % vs. 9,4 %).

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

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

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

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

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

Die Kombination von Lenalidomid mit Melphalan und Prednison ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom mit einer erhöhten Häufigkeit einer Grad-3- und Grad-4-

Thrombozytopenie verbunden (40,4 % bei MPR+R/MPR+p) im Vergleich zu MPp+p (13,7 %).

Multiples Myelom: Patienten mit mindestens einer Vortherapie
Die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason bei Patienten mit 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).

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

Patienten mit Mantelzell-Lymphom
Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist Lenalidomid mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Neutropenien verbunden (43,7 % bei den mit Lenalidomid behandelten Patienten im Vergleich zu 33,7 % bei Patienten im Kontrollarm der Phase-2-Studie). Febrile Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie wurden bei 6,0 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten beobachtet, im Vergleich zu 2,4 % der Patienten im Kontrollarm.

Patienten mit follikulärem Lymphom
Die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab bei Patienten mit follikulärem Lymphom ist mit einer höheren Inzidenz einer Grad-3- oder Grad-4-Neutropenie (50,7 % bei Patienten, die mit Lenalidomid/Rituximab behandelt wurden, verglichen mit 12,2 % bei Patienten, die mit Placebo/Rituximab behandelt wurden) verbunden. Alle Grad-3- oder Grad-4-Neutropenien waren durch Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und/oder eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktoren reversibel. Darüber hinaus wurde in seltenen Fällen eine febrile Neutropenie beobachtet (2,7 % bei mit Lenalidomid/Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu 0,7 % bei mit Placebo/Rituximab behandelten Patienten).

Lenalidomid in Kombination mit Rituximab ist auch mit einer höheren Inzidenz von Grad-3- oder Grad-4-Thrombozytopenie (1,4 % bei Patienten, die mit Lenalidomid/Rituximab behandelt wurden, verglichen mit 0 % bei Patienten unter Placebo/Rituximab) verbunden.

Venöse Thromboembolie
Die Anwendung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist bei Patienten mit multiplem Myelom mit einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien verbunden, und in geringerem Maße auch bei Patienten, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt werden, bzw. bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischen Syndromen und Mantelzell-Lymphom, die eine Lenalidomid-Monotherapie erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Gabe von 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 Systemorganklassen aufgeführt: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Nervensystems (intrakranielle Blutungen), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Nasenbluten), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Zahnfleischbluten, Hämorrhoidalblutung, rektale Blutung), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Hämaturie), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Bluterguss) sowie Gefäßerkrankungen (Ekchymosen).

Allergische Reaktionen und schwere Hautreaktionen
Fälle von allergischen Reaktionen, darunter Angioödem, anaphylaktische Reaktion und schwere Hautreaktionen, einschließlich SJS, TEN und DRESS wurden bei der Anwendung von Lenalidomid berichtet. In der Literatur wurde über eine mögliche Kreuzreaktion zwischen Lenalidomid und Thalidomid berichtet. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit einer Thalidomid-Behandlung sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sekundäre Primärmalignome
In klinischen Studien bei vorbehandelten Myelompatienten unter Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu den Kontrollgruppen, in erster Linie 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 HDM/ASZT einnahmen (siehe Abschnitt 4.4). Dieses vermehrte Auftreten wurde in klinischen Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison einnahmen, nicht beobachtet.

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

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

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

Schilddrüsenstörungen

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

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

In der Studie NHL-007 wurde eine TFR bei 19/146 (13,0 %) Patienten im Lenalidomid/Rituximab-Arm gegenüber 1/148 (0,7 %) Patienten im Placebo/Rituximab-Arm gemeldet. Die meisten TFR (18 von 19), die im Lenalidomid/Rituximab-Arm gemeldet wurden, traten während der ersten beiden Behandlungszyklen auf. Bei einem FL-Patienten im Lenalidomid/Rituximab-Arm trat ein TFR-Ereignis von Grad 3 auf, im Vergleich zu keinem Patienten im Placebo/Rituximab-Arm. In der Studie NHL-008 kam es bei 7/177 (4,0 %) FL-Patienten zu einer TFR; (3 Berichte bezogen sich auf eine TFR von Grad 1 und 4 Berichte auf eine TFR von Grad 2); 1 Bericht wurde als schwerwiegend eingestuft. In der Studie NHL-007 trat ein TLS bei 2 FL-Patienten (1,4 %) im Lenalidomid/Rituximab-Arm und bei keinem FL-Patienten im Placebo/Rituximab-Arm auf; keiner der beiden Patienten hatte ein Ereignis von Grad 3 oder 4. Ein TLS trat bei einem FL-Patient (0,6 %) in der Studie NHL-008 auf. Dieses einzelne Ereignis wurde als schwerwiegende Nebenwirkung von Grad 3 eingestuft. In der Studie NHL-007 mussten keine Patienten die Lenalidomid/Rituximab-Therapie aufgrund von TFR oder TLS abbrechen.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva. ATC-Code: L04AX04.

Wirkmechanismus

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 hämatopoetischen Zellen führt die Bindung von Lenalidomid an Cereblon zur Rekrutierung der Substratproteine Aiolos und Ikaros, beides lymphoide Transkriptionsfaktoren, und führt zu deren Ubiquitinierung und nachfolgendem Abbau, was in direkten zytotoxischen und immunmodulierenden Effekten resultiert.

Genauer betrachtet, hemmt Lenalidomid die Proliferation und verstärkt die Apoptose bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen (einschließlich MM-Plasma-Tumorzellen, Tumorzellen von follikulären Lymphomen und solche mit Deletionen von Chromosom 5), verstärkt die durch T-Zellen und Natürliche Killer (NK)-Zellen vermittelte Immunabwehr und erhöht die Anzahl von NK-, T- und NK-T-Zellen. Bei MDS del (5q) hemmt Lenalidomid selektiv den abnormalen Klon, indem es die Apoptose von del (5q) Zellen erhöht.
In Zellen des follikulären Lymphoms wird durch die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und die direkte Tumorapoptose erhöht.
Der Wirkungsmechanismus von Lenalidomid beinhaltet außerdem weitere Eigenschaften wie anti-angiogene und pro-erythropoetische Effekte. Lenalidomid hemmt die Angiogenese, indem es die Migration und Adhäsion von Endothelzellen sowie die Bildung von Mikrogefäßen hemmt, die fetale Hämoglobinproduktion durch CD34+ hämatopoetische Stammzellen erhöht und die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF-α und IL-6) durch Monozyten hemmt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid, wie nachfolgend beschrieben, in sechs Phase-3-Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom und in zwei Phase-3-Studien an Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom, sowie in einer Phase-3-Studie und einer Phase-2-Studie bei myelodysplastischen Syndromen und in einer Phase 2-Studie bei Mantelzelllymphom, und in einer Phase-3- und einer Phase-3b-Studie bei iNHL.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 2-armigen, placebokontrollierten Vergleichsstudien der Phase 3 untersucht: CALGB 100104 und IFM 2005-02.

CALGB 100104
Für die Teilnahme waren Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit aktivem behandlungsbedürftigem MM und ohne bisherige Progression nach der initialen Behandlung geeignet.

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

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

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

zu wechseln.

Die Ergebnisse für das PFS bei Entblindung zeigten nach einer vorab geplanten Interimanalyse unter Verwendung des Daten-Stichtages 17. Dezember 2009 (15,5 Monate Nachbeobachtung) eine Senkung des Risikos für eine Progression der Erkrankung oder Tod um 62 % zugunsten von Lenalidomid (HR = 0,38; 95 % KI 0,27, 0,54; p < 0,001). Das mediane PFS insgesamt betrug 33,9 Monate (95 % KI NE, NE) im Lenalidomid-Arm im Vergleich zu 19,0 Monaten (95 % KI 16,2, 25,6) im Placebo-Arm.

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

Die Studienergebnisse mit Daten-Stichtag 1. Februar 2016 werden in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

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

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; Max = Maximum; Min = Minimum; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben;
[a] Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.
[b] Das 95 % KI um den Median.
[c] Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, bei welchem die mit den angegebenen Therapiearmen assoziierten Hazard-Funktionen verglichen werden.
[d] Der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Logrank-Test der Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den angegebenen Behandlungsarmen.
[e] Explorativer Endpunkt (PFS2). Lenalidomid, das von Studienteilnehmern im Placebo-Arm erhalten wurde, die vor einer Progression der Erkrankung nach Entblindung der Studie wechselten, wird nicht als Zweitlinientherapie erachtet.
[f] Medianer Nachbeobachtungszeitraum nach der ASZT für alle überlebenden Studienteilnehmer.
Daten-Stichtag: 17. Dez. 2009 und 01. Feb. 2016

IFM 2005-02
Patienten < 65 Jahren bei Diagnosestellung, die nach einer ASZT zum Zeitpunkt der hämatologischen Erholung zumindest eine stabile Erkrankung erreicht hatten, waren geeignet. Die Patienten wurden nach 2 Lenalidomid-Konsolidierungszyklen (25 mg/Tag an den Tagen 1 - 21 eines 28 Tage-Zyklus) im Verhältnis 1:1 entweder auf die Lenalidomid- oder Placebo-Erhaltungstherapie randomisiert (10 mg einmal täglich an den Tagen 1 - 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen und nach 3 Monaten Erhöhung auf 15 mg einmal täglich, sofern keine dosislimitierende Toxizität vorlag). Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt werden.

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

Die Studie wurde auf Empfehlungen des Datenüberwachungsausschusses nach Überschreiten der Grenze für eine vorab geplante Interimanalyse des PFS entblindet. Nach der Entblindung durften die Patienten im Placebo-Arm erst nach einer Progression der Erkrankung zu einer Lenalidomid-Therapie wechseln. Die Behandlung im Lenalidomid-Arm wurde als proaktive Sicherheitsmaßnahme

eingestellt, nachdem ein Ungleichgewicht bei den SPM festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

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

Der Vorteil beim PFS war in der Subgruppe der Patienten mit kompletter Remission (CR) geringer als in der Subgruppe der Patienten, die keine CR erreicht hatten.

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

Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Die Studie SWOG S0777 bewertete die zusätzliche Anwendung von Bortezomib zu einer Basisbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason, als initiale Behandlung, gefolgt von einer kontinuierlichen Rd-Behandlung bis zur Krankheitsprogression bei Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom, die entweder nicht transplantierbar sind oder die transplantierbar sind, aber bei denen eine Stammzelltransplantation nicht unmittelbar vorgesehen war.

Die Patienten im RVd-Arm mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason erhielten Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-14, 1,3 mg/m2 Bortezomib intravenös an den Tagen 1, 4, 8 und 11 sowie Dexamethason 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der sich wiederholenden 21-Tage-Zyklen für bis zu acht 21-Tage-Zyklen (24 Wochen). Die Patienten im Lenalidomid- und Dexamethason (Rd)-Arm erhielten Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-21 und Dexamethason 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen für bis zu sechs 28--Tage-Zyklen (24 Wochen). Die Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten weiterhin Rd: Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-21 und Dexamethason 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die Behandlung war bis zur Krankheitsprogression fortzusetzen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). In die Studie wurden insgesamt 523 Patienten aufgenommen, davon wurden 263 Patienten auf den RVd-Arm randomisiert und 260 Patienten auf den Rd-Arm. Die demographischen und die krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale der Patienten waren zwischen beiden Behandlungsarmen ausgewogen.

Die Ergebnisse des PFS, die zum Zeitpunkt der primären Analyse durch das IRAC, unter Verwendung des Daten-Stichtages 05. November 2015 (50,6 Monate Nachbeobachtung), beurteilt wurden, zeigten eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 24 % zugunsten des RVd-Arms (HR = 0,76; 95 % KI 0,61, 0,94; p = 0,010). Das mediane Gesamt-PFS betrug 42,5 Monate (95 % KI 34,0, 54,8) im RVd-Arm versus 29,9 Monate (95 % KI 25,6, 38,2) im Rd-Arm. Der Nutzen war unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation zu beobachten.

Die Ergebnisse der Studie bis zum Daten-Stichtag 01. Dezember 2016, an dem der mediane Nachbeobachtungszeitraum für alle überlebenden Patienten 69,0 Monate betrug, sind in Tabelle 8 dargestellt. Der Nutzen zugunsten des RVd-Arms war unabhängig von der Eignung für eine

Stammzelltransplantation zu beobachten.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	Initiale Behandlung	
	RVd (3-wöchige Zyklen x 8) (N = 263)	**Rd (4-wöchige Zyklen x 6) (N = 260)**
IRAC-Beurteilung des PFS (Monate)		
Mediane[a] Dauer des PFS, Monate (95 % KI)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95 % KI][c]; p-Wertd	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Gesamtüberleben (Monate)		
Mediane[a] Dauer des OS, Monate (95 % KI)[b]	**89,1** (76,1; NE)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95% KI][c]; p-Wert[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Ansprechen – n (%)		
Gesamtansprechen: CR, VGPR oder PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
Nachbeobachtung (Monate)		
Median[e] (Min., Max.): alle Patienten	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; Max. = Maximum; Min. = Minimum; NE = nicht schätzbar; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.
[a] Der Median basiert auf der Kaplan-Meier-Schätzung.
[b] Zweiseitiges 95 % KI zur medianen Dauer.
[c] Basierend auf einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell zum Vergleich der mit den Behandlungsarmen (RVd:Rd) assoziierten Hazard-Funktionen.
[d] Der p-Wert basiert auf dem nicht stratifizierten Logrank-Test.
[e] Die mediane Nachbeobachtung wurde ab dem Datum der Randomisierung berechnet.
Daten-Stichtag = 01. Dezember 2016.

Die aktualisierten Ergebnisse zum OS zum Stichtag 01. Mai 2018 (mediane Nachbeobachtungsdauer für die überlebenden Patienten 84,2 Monate) zeigen weiterhin einen OS-Vorteil zugunsten des RVd-Arms: HR = 0,73 (95% KI 0,57; 0,94; p = 0,014). Der Anteil der nach 7 Jahren noch lebenden Patienten betrug 54,7 % im RVd-Arm versus 44,7 % im Rd-Arm.

<u>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.</u>

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten, 3-armigen Studie der Phase 3 (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 9 dargestellt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
Vom Prüfer beurteiltes PFS (Monate)			
Mediane[a] PFS-Zeit, Monate (95 % KI)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % KI][c]; p-Wert[d]			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2[e] (Monate)			
Mediane[a] PFS2-Zeit, Monate (95 % KI)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % KI][c]; p-Wert[d]			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Gesamtüberleben (Monate)			
Mediane[a] OS-Zeit, Monate (95 % CI)[b]	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % KI][c]; p-Wert[d]			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Nachbeobachtungszeitraum (Monate)			
Median[f] (Min, Max): alle Patienten	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelom-Ansprecheng 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]			
Mediana (95 % KI)b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = Antimyelomtherapie; CR = komplette Remission; d = niedrig dosiertes Dexamethason; HR = Hazard Ratio; IMWG = Internationale Myelom-Arbeitsgruppe; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan;Max = Maximum; Min = Minimum; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; P = Prednison; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; Rd = Rd bis zur Dokumentation einer Progression der Erkrankung; Rd18 = Rd über ≤ 18 Zyklen; SE = Standardfehler; T = Thalidomid; VGPR = sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); vs. = versus.
[a] Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.
[b] Das 95 % KI um den Median.
[c] Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, bei welchem die mit den angegebenen Therapiearmen assoziierten Hazard-Funktionen verglichen werden.
[d] Der p-Wert basiert auf dem unstratifizierten Logrank-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-Stichtag = 24. Mai 2013).
[h] Daten-Stichtag = 24. Mai 2013

<u>Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Erhaltungstherapie bei</u>

nicht transplantierbaren Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 3-armigen Studie der Phase 3 (MM-015) an Patienten beurteilt, die mindestens 65 Jahre alt waren und ein Serumkreatinin < 2,5 mg/dl aufwiesen. In der Studie wurde Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPR) mit oder ohne Lenalidomid-Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung verglichen mit der Kombination Melphalan plus Prednison über maximal 9 Zyklen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen von drei Behandlungsarmen randomisiert. Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach Alter (≤ 75 Jahre versus > 75 Jahre) und Stadium (ISS-Stadien I und II versus Stadium III) stratifiziert.
Untersucht wurde in dieser Studie die Anwendung der Kombinationstherapie MPR (Melphalan 0,18 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen; Prednison 2 mg/kg oral an den Tagen 1 bis 4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen; und Lenalidomid 10 mg/Tag oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) zur Induktionstherapie über bis zu 9 Zyklen. Patienten, die 9 Zyklen abgeschlossen hatten oder die 9 Zyklen wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende führen konnten, erhielten anschließend die Erhaltungstherapie, beginnend mit Lenalidomid 10 mg oral an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen bis zur Progression der Erkrankung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Insgesamt wurden 459 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 152 Patienten auf MPR+R, 153 Patienten auf MPR+p und 154 Patienten auf MPp+p randomisiert wurden. Die 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 10 dargestellt.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Gesamtdaten zur Wirksamkeit

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp +p (N = 154)**
Vom Prüfer beurteiltes PFS (Monate)			
Mediane[a] PFS-Zeit, Monate (95 % KI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs. MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (Monate) ¤			
Mediane[a] PFS2-Zeit, Monate (95 % KI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Gesamtüberleben (Monate)			
Mediane[a] OS-Zeit, Monate (95 % KI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % KI]; p-Wert			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Nachbeobachtungszeitraum (Monate)			
Median (Min, Max): alle Patienten	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Vom Prüfer beurteiltes Ansprechen des Myeloms n (%)			

CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabile Erkrankung (SD, 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)			
Median[a] (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CR = komplette Remission; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan; NE = nicht abschätzbar; OS = Gesamtüberleben; p = Placebo; P = Prednison; PD = Progression der Erkrankung; PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; SD = Stabile Erkrankung; VGPR = sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).
[a] Der Median basiert auf dem Kaplan-Meier-Schätzer.
[¤] 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-3-Studie (ECOG E4A03) wurde bei 445 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom durchgeführt; 222 Patienten wurden in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason und 223 in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus Dexamethason 40 mg/Tag an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 alle 28 Tage für die ersten vier Zyklen. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus niedrig dosiertes Dexamethason – 40 mg/Tag an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 28 Tage. In der Gruppe Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason wurde bei 20 Patienten (9,1 %) mindestens eine Behandlungsunterbrechung vorgenommen im Vergleich zu 65 Patienten (29,3 %) im Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung.

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

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

Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Vergleichsstudien der Phase 3 (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 Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, und eine entsprechende Placebo-Kapsel einmal täglich an den Tagen 22 bis 28 ein. Die Patienten in der Placebo/Dexamethason (Placebo/Dex)-Gruppe nahmen während jedes 28-Tage-Zyklus eine Placebo-Kapsel an den Tagen 1 bis 28 ein. In den ersten 4 Zyklen der Therapie nahmen die Patienten beider Therapiegruppen Dexamethason 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 ein. In den nachfolgenden 28-Tage-Zyklen wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 reduziert. In beiden Studien wurde die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt. Dosisanpassungen auf Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden waren in beiden Studien erlaubt.

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

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

Vorab geplante Interimanalysen beider Studien zeigten, dass hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes TTP (mediane Nachbeobachtungsdauer: 98,0 Wochen) Len/Dex gegenüber Dexamethason allein statistisch signifikant überlegen war (p< 0,00001). Ebenso waren in beiden Studien die komplette Remission und die Gesamtansprechrate im Len/Dex-Arm signifikant höher als im Placebo/Dex-Arm. Aufgrund dieser Analysenergebnisse erfolgte anschließend in beiden Studien eine Entblindung, um den Patienten in der Placebo/Dex-Gruppe eine Behandlung mit der Len/Dex-Kombination zu ermöglichen.

Es wurde eine Wirksamkeitsanalyse für den verlängerten Nachbeobachtungszeitraum mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 130,7 Wochen durchgeführt. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen für den Nachbeobachtungszeitraum zusammengefasst – die Studien MM-009 und MM-010 wurden dabei gepoolt.

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

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen zum Stichtag für die verlängerte Nachbeobachtung — gepoolte Studien MM-009 und MM-010 (Stichtage 23. Juli 2008 bzw. 2. März 2008).

Endpunkt	**Len/Dex (n = 353)**	**Placebo/Dex (n = 351)**	
Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses			**HR [95 % KI], p-Wert[a]**
Zeit bis zur Progression Median [95 % KI], Wochen	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Progressionsfreies Überleben Median [95 % KI], Wochen	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p ≤ 0,001
Gesamtüberleben Median [95 % KI], Wochen 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Ansprechrate			**Odds Ratio [95 % KI], p-Wert[b]**

Gesamtansprechrate [n (%)] 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 Logrank-Test zum Vergleich der Überlebenskurven zwischen den Behandlungsgruppen
[b] Zweiseitiger kontinuitätskorrigierter Chi-Quadrat-Test

Myelodysplastische Syndrome

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid wurden an Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer Deletion 5q als zytogenetischer Anomalie mit oder ohne weitere zytogenetische Anomalien in zwei Hauptstudien untersucht: einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie mit Placebo-Kontrolle und 3 Behandlungsarmen, in der zwei Dosen orales Lenalidomid (10 mg und 5 mg) mit Placebo verglichen wurden (MDS-004), und einer multizentrischen, offenen Phase-2-Studie mit einem Behandlungsarm, in der Lenalidomid (10 mg) angewendet wurde (MDS-003).

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

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

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

Tabelle 12: Übersicht über die Wirksamkeitsergebnisse – Studie MDS-004 (Doppelblindphase) und MDS-003, Intent-to-treat-Kollektiv

Endpunkt	**MDS-004 N = 205**			**MDS-003 N = 148**
	10 mg[†] N = 69	**5 mg[††] N = 69**	**Placebo[*] N = 67**	**10 mg N = 148**
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 182 Tage) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusionsunabhängigkeit (≥ 56 Tage) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Medianer Zeitraum bis zur Transfusionsunabhängigkeit (Wochen)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediane Dauer der Transfusionsunabhängigkeit (Wochen)	NR[∞]	NR	NR	114,4
Medianer Anstieg des Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Patienten, die an 21 Tagen der 28-tägigen Zyklen mit 10 mg Lenalidomid behandelt wurden.
[††] Patienten, die mit 5 mg Lenalidomid an 28 Tagen der 28-tägigen Zyklen behandelt wurden.
[*] Die Mehrheit der Patienten unter Placebo brach die Doppelblindbehandlung wegen mangelnder Wirksamkeit nach 16 Wochen Behandlung

ab, bevor sie in die offene Behandlungsphase eintraten.
[#] Verbunden mit einem Hgb-Anstieg von ≥ 1 g/dl
[∞] Nicht erreicht (d. h. der Median wurde nicht erreicht)

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

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

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

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

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

Mantelzell-Lymphom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid wurde an Patienten mit Mantelzell-Lymphom in einer multizentrischen, randomisierten, offenen klinischen Studie der Phase 2 im Vergleich zu einer Monotherapie nach Wahl des Prüfarztes untersucht, bei Patienten, die auf ihr letztes Behandlungsregime refraktär waren oder bei denen ein bis drei Rezidive aufgetreten sind (Studie MCL-002).
In die Studie wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren mit histologisch gesichertem Mantelzell-Lymphom und einer in der CT messbaren Erkrankung aufgenommen. Die Patienten mussten eine geeignete Vorbehandlung mit mindestens einem vorausgegangenen chemotherapeutischen Kombinationsregime erhalten haben. Zudem durften sich die Patienten bei Studieneinschluß nicht für eine intensive Chemotherapie und/oder nicht für eine Transplantation qualifizieren. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Lenalidomid oder den Kontrollarm randomisiert. Die vom Prüfarzt gewählte Behandlung wurde vor der Randomisierung festgelegt und bestand aus einer Monotherapie mit entweder Chlorambucil, Cytarabin, Rituximab, Fludarabin oder Gemcitabin.

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

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

beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Anzahl der Vorbehandlungen.

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

Die Wirksamkeitsergebnisse für das Intent-to-Treat (ITT)-Kollektiv wurden von dem unabhängigen Überprüfungsausschuss (IRC) bewertet und sind in der Tabelle 13 weiter unten zusammengestellt.

Tabelle 13. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse – Studie MCL-002, Intent-to-Treat-Kollektiv

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

KI = Konfidenzintervall; CRR = komplette Ansprechrate (Complete Response Rate); CR = komplette Remission (Complete Response); Cru = unbestätigte komplette Remission; DMC =Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee); ITT = Intent-to-treat-Kollektiv; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NZ = nicht zutreffend; ORR = Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); PD = Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PFS =Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PR = partielle Remission (Partial Response); SCT = Stammzellentransplantation (Stem Cell Transplantation); SD = stabile Erkrankung (Stable Disease); SE = Standardfehler (Standard Error).
[a] Der Median basierte auf der KM Schätzung.
[b] Der Bereich wurde als 95 % KI über die mediane Überlebensdauer berechnet.
[c] Der Mittelwert und der Medianwert sind univariate statistische Größen ohne Anpassung durch Zensur.
[d] Die Stratifizierungsvariablen umfassten die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis (< 3 Jahre und ≥ 3 Jahre), die Zeit von der letzten vorausgegangenen systemischen Anti-Lymphom-Behandlung bis zur ersten Dosis (< 6 Monate und ≥ 6 Monate), vor SCT (ja oder nein), und MIPI bei Ausgangswerterhebung (geringes, mittleres und hohes Risiko).
[e] Sequenzieller Test auf der Basis eines gewichteten Mittelwerts für eine statistische Auswertung mit dem Logrank-Test unter Verwendung des nicht stratifizierten Logrank-Tests für die Zunahme der Stichprobengröße und des unstratifizierten Logrank-Tests für die primäre Analyse. Die Gewichte basieren auf beobachteten Ereignissen zu dem Zeitpunkt, an dem das dritte DMC Meeting abgehalten wurde, und auf dem Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Ereignissen zum Zeitpunkt der primären Analyse. Die dazugehörige sequentielle HR und das entsprechende 95 % KI sind angegeben.

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

Follikuläres Lymphom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Rituximab plus Placebo wurde bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem iNHL, einschließlich follikulärem Lymphom, im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-3-Studie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]) bewertet.

Insgesamt wurden 358 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem durch den Prüfarzt oder

örtlichen Pathologen festgestellten, histologisch bestätigten MZL oder FL von Grad 1, 2 oder 3a (CD20+ gemäß Durchflusszytometrie oder Histochemie) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Studienteilnehmer waren vorbehandelt mit mindestens einer systemischen Chemotherapie, Immuntherapie oder Chemoimmuntherapie.

Lenalidomid wurde in einer Dosis von 20 mg oral einmal täglich während der ersten 21 Tage der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen über 12 Zyklen gegeben, oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Rituximab-Dosis betrug 375 mg/m2 pro Woche in Zyklus 1 (an Tag 1, 8, 15 und 22) sowie an Tag 1 jedes 28-Tage-Zyklus von Zyklus 2 bis 5. Alle Dosisberechnungen für Rituximab basierten auf der Körperoberfläche (KOF) des Patienten unter Berücksichtigung des aktuellen Körpergewichts des Patienten.

Die demographischen und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die primäre Zielsetzung der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit zwischen der Kombination Lenalidomid plus Rituximab und der Kombination Rituximab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem/refraktärem FL Grad 1, 2 oder 3a oder MZL. Die Feststellung der Wirksamkeit basierte auf dem PFS als primärem Endpunkt, beurteilt durch den IRC anhand der IWG-Kriterien von 2007 (IWG, International Working Group), jedoch ohne Positronenemissionstomographie (PET).

Die sekundären Ziele der Studie waren der Vergleich der Sicherheit zwischen der Kombination Lenalidomid plus Rituximab und der Kombination Rituximab plus Placebo. Weitere sekundäre Ziele waren der Vergleich der Wirksamkeit von Rituximab plus Lenalidomid versus Rituximab plus Placebo anhand der folgenden Wirksamkeitsparameter:
Gesamtansprechrate (ORR, overall response rate), CR-Rate und Ansprechdauer (DoR, duration of response) gemäß IWG 2007 ohne PET und Gesamtüberleben (OS).

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation, einschließlich FL und MZL, zeigten, dass die Studie bei einer medianen Nachbeobachtung von 28,3 Monaten ihren primären Endpunkt des PFS mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,45 (0,33; 0,61) (95 % Konfidenzintervall [KI)] p-Wert < 0,0001 erreichte. Die Wirksamkeitsergebnisse der Population mit follikulärem Lymphom sind in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten zum follikulären Lymphom – Studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295	
	Lenalidomid und Rituximab (N = 147)	Placebo und Rituximab (N = 148)
Progressionsfreies Überleben (PFS) (EMA Zensurregeln)		
Median PFS[a] (95 % KI) (Monate)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % KI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-Wert	< 0,0001[c]	
Objektives Ansprechend (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Vollständiges Ansprechend, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Ansprechdauer[d] (Median) (Monate) 95 % KI [a]	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2, 25,0)

Gesamtüberleben[d,e] (OS)		
OS-Rate nach 5 Jahren, n (%) 95% KI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95 % KI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Nachbeobachtung		
Mediane Nachbeobachtungsdauer (Min., Max.) (Monate)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Median-Schätzung der Kaplan-Meier-Analyse
[b] Die Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden anhand eines nicht stratifizierten proportionalen Hazard-Modells nach Cox geschätzt.
[c] p-Wert des Log-Rank-Tests
d Sekundäre und exploratorische Endpunkte sind nicht α-kontrolliert.
[e] Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 66,14 Monaten traten im R2-Arm 19 Todesfälle und im Kontrollarm 38 Todesfälle auf.
[f] Exaktes Konfidenzintervall für die binomiale Verteilung.

Follikuläres Lymphom bei Patienten, die Rituximab-refraktär sind

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Insgesamt 232 Studienteilnehmer im Alter von mindestens 18 Jahren mit einem vom Prüfarzt oder örtlichen Pathologen festgestellten, histologisch bestätigten FL (Grad 1, 2, 3a oder MZL) wurden in den initialen Behandlungszeitraum mit 12 Zyklen Lenalidomid plus Rituximab aufgenommen. Diejenigen Patienten, die bis zum Ende der Induktionsbehandlungsphase eine komplette Remission/unbestätigte komplette Remission, partielle Remission oder eine Stabilisierung der Erkrankung erzielten, wurden für den Eintritt in die Erhaltungsbehandlungsphase randomisiert. Alle aufgenommenen Patienten mussten mit mindestens einer systemischen Antilymphomtherapie vorbehandelt sein. Im Unterschied zur Studie NHL-007 schloss die Studie NHL-008 auch Patienten ein, die Rituximab-refraktär waren (kein Ansprechen auf- oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach der Rituximab-Behandlung) oder die gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie doppelt refraktär waren.
Während der Induktionsbehandlungsphase wurde Lenalidomid 20 mg an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen für bis zu 12 Zyklen gegeben oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung oder zum Fortschreiten der Erkrankung. Die Rituximab-Dosis betrug 375 mg/m2 pro Woche in Zyklus 1 (an Tag 1, 8, 15 und 22) und an Tag 1 jedes weiteren 28-Tage-Zyklus (Zyklus 3, 5, 7, 9 und 11) für bis zu 12 Behandlungszyklen. Alle Dosisberechnungen für Rituximab basierten auf der Körperoberfläche (KOF) des Patienten und dem aktuellen Körpergewicht.

Die vorliegenden Daten basieren auf einer Interimsanalyse, die sich auf die einarmige Induktionsbehandlungsphase konzentriert. Die Wirksamkeitsbeurteilungen basieren auf der ORR mit dem besten Ansprechen als primärem Endpunkt, unter Verwendung einer Abwandlung der IWG-Ansprechkriterien von 1999 (IWGRC, International Working Group Response Criteria). Die sekundäre Zielsetzung war die Bewertung anderer Wirksamkeitsparameter wie DoR.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Gesamtwirksamkeitsdaten (Induktionsbehandlungsphase) - Studie CC-5013-NHL-008

	Alle Studienteilnehmer				Studienteilnehmer mit FL	
	Gesamt N=187 [a]	Rituximab-refraktär: Ja N=77	Rituximab - refraktär: Nein N=110	Gesamt N=148	Rituximab-refraktär: Ja N=60	Rituximab-refraktär Nein N=88
Gesamtansprechrate ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Anzahl der ansprechenden	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**

Patienten						
% der Teilnehmer mit DoR [b] ≥ 6 Monate (95% KI) [c]	**93.0 (85,1; 96,8)**	**90,4 (73,0; 96,8)**	**94,5 (83,9; 98,2)**	**94,3 (85,5; 97,9)**	**96,0 (74,8; 99,4)**	**93,5 (81,0; 97,9)**
% der Teilnehmer mit DoR [b] ≥ 12 Monate (95% KI) [c]	**79.1 (67,4; 87,0)**	**73,3 (51,2; 86,6)**	**82,4 (67,5; 90,9)**	**79,5 (65,5; 88,3)**	**73,9 (43,0; 89,8)**	**81,7 (64,8; 91,0)**

KI = Konfidenzintervall; DOR = Ansprechdauer; FL = follikuläres Lymphom
[a] Das primäre Analysekollektiv für diese Studie ist die für die Wirksamkeit der Induktion auswertbare (IEE, induction efficacy evaluable) Population.
[b] Die Ansprechdauer ist definiert als der Zeitraum (Monate) vom ersten Ansprechen (mindestens partielles Ansprechen) bis zum dokumentierten Progress der Erkrankung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.
[c] Statistik nach der Kaplan-Meier-Methode. Das 95% KI basiert auf der Greenwood-Formel.
Hinweise: Die Analyse wird nur für diejenigen Studienteilnehmer durchgeführt, die nach dem Datum der ersten Dosis der Induktionstherapie und vor einer Behandlung im Rahmen der Erhaltungsphase und nach jeder anschließenden Antilymphomtherapie in der Induktionsphase ein mindestens partielles Ansprechen erzielt haben. Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Studienteilnehmer, die angesprochen haben.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat für Lenalidomid eine produktspezifische Freistellung gewährt, die für alle Untergruppen der pädiatrischen Population bei reifen B-Zell-Neoplasmen gilt (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 Einnahme mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit wird bei gesunden Freiwilligen das Ausmaß der Resorption vermindert, so dass es zu einer etwa 20 %-igen Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer 50 %-igen Abnahme der C_{max} im Plasma kommt. In den für die Zulassung relevanten Hauptstudien zum multiplen Myelom und zu myelodysplastischen Syndromen, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenalidomid nachgewiesen wurde, war das Arzneimittel allerdings unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen worden. Daher kann Lenalidomid unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

Verteilung

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

Nach Einnahme einer Tagesdosis von 25 mg tritt Lenalidomid in der menschlichen Samenflüssigkeit auf (<0,01 % der Dosis); 3 Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels ist Lenalidomid in der

Samenflüssigkeit von gesunden Probanden nicht mehr nachweisbar (siehe Abschnitt 4.4).

Biotransformation und Elimination

Ergebnisse von *in-vitro*-Metabolismus-Studien an humanen Zellen am Menschen weisen darauf hin, dass Lenalidomid nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird. Dies deutet darauf hin, dass metabolische Arzneimittelwechselwirkungen bei Gabe von Lenalidomid zusammen mit Arzneimitteln, die Cytochrom-P450-Enzyme hemmen, beim Menschen unwahrscheinlich sind. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A oder UGT1A1 hat. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Lenalidomid bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten dieser Enzyme klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen irgendeiner Art hervorruft.

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

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

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

Lenalidomid wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert, da 82 % der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Hydroxy-Lenalidomid und N-Acetyl-Lenalidomid machen 4,59 % bzw. 1,83 % der ausgeschiedenen Dosis aus. Die renale Clearance von Lenalidomid übersteigt die glomeruläre Filtrationsrate; daher wird 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, myelodysplastischen Syndromen oder Mantelzell-Lymphom zwischen 3 und 5 Stunden.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Lenalidomid wurde an Studienteilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht-malignen Ursprungs untersucht. In der betreffenden Studie wurden zwei Methoden zur Klassifizierung der Nierenfunktion angewendet: die über 24 Stunden gemessene Kreatininclearance und die nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzte Kreatininclearance. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass mit abnehmender Nierenfunktion (< 50 ml/min) proportional die gesamte Lenalidomid-Clearance sinkt, was zu einem Anstieg der AUC führt. Die AUC erhöhte sich bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer, schwerer und terminaler Niereninsuffizienz um ungefähr das 2,5-, 4- bzw. 5-fache verglichen mit der Gruppe, in der Teilnehmer mit normaler Nierenfunktion und solche mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion gemeinsam vertreten waren. Die Halbwertszeit

von Lenalidomid verlängerte sich von etwa 3,5 Stunden bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min auf mehr als 9 Stunden bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion < 50 ml/min. Die orale Absorptionsrate von Lenalidomid änderte sich jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht. Die Cmax 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, MDS oder MCL) bei erwachsenen Patienten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Lenalidomid haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Affen wurde Lenalidomid in Dosen von 0,5 bis zu 4 mg/kg/Tag angewendet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Lenalidomid bei dem Nachwuchs weiblicher Affen, die den Wirkstoff während der Schwangerschaft erhalten haben, zu äußerlichen Fehlbildungen, einschließlich nicht geöffnetem Anus oder Fehlbildungen der oberen bzw. unteren Extremitäten (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 als75 mg/kg/Tag angenommen. Dies ist, basierend auf der AUC, etwa 25-mal höher als die tägliche Exposition für den Menschen. Die wiederholte orale Gabe von 4 und 6 mg/kg/Tag an Affen bis zu 20 Wochen verursachte Mortalität und signifikante Toxizität (ausgeprägter Gewichtsverlust, Abnahme der Zahl an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, multiple Organblutungen, Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Lymphoid- und Knochenatrophie). Wiederholte orale Gabe von 1 und 2 mg/kg/Tag an Affen bis zu 1 Jahr führte zu reversiblen Veränderungen der Zellularität im Knochenmark, zu einem leichten Abfall des Myeloid/Erythroid-Verhältnisses und zu einer Thymusatrophie. Eine leichte Suppression der Leukozytenzahl wurde bei 1 mg/kg/Tag beobachtet, was in etwa – basierend auf AUC-Vergleichen – der menschlichen Dosis entspricht.

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

Studien zur Entwicklungstoxizität wurden vorher an Kaninchen durchgeführt. In diesen Studien erhielten Kaninchen orale Gaben von 3, 10 und 20 mg/kg/Tag. Dosisabhängig wurden bei 10 und

20 mg/kg/Tag fehlende mittlere Lungenlappen und bei 20 mg/kg/Tag eine Nierenverlagerung beobachtet. Obwohl diese Effekte bei maternotoxischen Mengen beobachtet wurden, könnten sie einer direkten Wirkung zugeschrieben werden. Bei den Feten wurden Veränderungen von Weichteilen und Skelett ebenfalls bei 10 und 20 mg/kg/Tag beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mannitol (E421) [Ph.Eur.]
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Vorgelatinierte Maisstärke
Weinsäure (E334) [Ph.Eur.]
Glyceroldibehenat [Ph.Eur.]

Kapselhülle

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Indigocarmin (E132)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Povidon K30
- Titandioxid (E171)

Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)

Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Indigocarmin (E132)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Povidon K30
- Titandioxid (E171)

Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Indigocarmin (E132)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Indigocarmin (E132)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Eisen(II,III)-oxid (E172)

Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln
Hypromellose
Carrageen (E407)
Kaliumchlorid (E508)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Druckfarbe:
- Schellack (E904)
- Povidon K30
- Titandioxid (E171)

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

Abziehbarer Einzeldosis-Blister (OPA/A1/PVC//PET/Al), Kalenderpackung: 7 x 1 oder 21 x 1 Hartkapsel, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Wenn das Lenalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Lenalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln Einweghandschuhe tragen. Danach sind die Handschuhe vorsichtig auszuziehen, um Hautkontakt zu vermeiden, und in einem verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen. Anschließend sind die Hände gründlich mit Wasser und Seife zu waschen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackung oder Kapseln nicht handhaben (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist zur sicheren Beseitigung, entsprechend den nationalen Anforderungen, in der Apotheke zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/001
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/002

Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/003
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/004

Lenalidomid Krka 7,5 Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/005
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/006

Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/007
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/008

Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/009
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/010

Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/011
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/012

Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln
7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/013
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatien

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann - Straβe 5
27472 Cuxhaven
Deutschland

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

1. Der Inhaber der Zulassung hat die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den zuständigen nationalen Behörden abzustimmen und muss dieses Programm national umsetzen, um zu gewährleisten, dass:
   - vor der Verschreibung (und wo zutreffend und nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörden vor der Abgabe) alle Angehörigen der Heilberufe, die beabsichtigen, Lenalidomid Krka zu verschreiben (und abzugeben), mit einem Informationspaket für Ärzte ausgestattet werden, das Folgendes enthält:
     - Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe
     - Informationsbroschüren für Patienten
     - Patientenkarten
     - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Gebrauchsinformation und Beschriftungsentwürfe für die Kennzeichnung
2. Der Inhaber der Zulassung hat in jedem Mitgliedsstaat ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu implementieren. Die Details des Schwangerschaftsverhütungsprogramms sollen mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedsstaats abgestimmt werden und vor der Markteinführung des Arzneimittels umgesetzt werden.
3. Der Inhaber der Zulassung soll den finalen Text der Inhalte des Informationspakets für Ärzte mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedsstaat abstimmen und gewährleisten, dass dieses Material die Hauptelemente, wie unten beschrieben, enthält.
4. Der Inhaber der Zulassung soll der Implementierung eines Systems für die Patientenkarten in jedem Mitgliedsstaat zustimmen.

Einzubeziehende Hauptelemente

<u>Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe</u>
Das Informationsmaterial für die Angehörigen der Heilberufe soll folgende Elemente enthalten:
- Kurzer Hintergrund zu Lenalidomid und dessen zugelassener Indikation
- Dosierung
- Verschreibung entsprechend den Dosierungsschemata für die zugelassenen Indikationen für eine maximale Behandlungsdauer von:
  - 4 Wochen Behandlung für gebärfähige Frauen
  - 12 Wochen Behandlung für Männer und nicht gebärfähige Frauen

Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition - aufgrund der Teratogenität von Lenalidomid bei Tieren und der zu erwartenden teratogenen Effekte von Lenalidomid bei Menschen - zu vermeiden.
- Anweisung zur Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln von Lenalidomid Krka für Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte
- Auflagen für die Angehörigen der Heilberufe in Bezug auf die Verschreibung von Lenalidomid Krka
  - Die Notwendigkeit, dem Patienten ausführliche Auskünfte und Beratung anzubieten
  - Der Patient soll imstande sein, die Bedingungen für die sichere Anwendung von Lenalidomid Krka zu erfüllen
  - Die Notwendigkeit, den Patienten eine entsprechende Informationsbroschüre für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen
- <u>Sicherheitshinweise für alle Patienten</u>
  - Beseitigung des nicht verbrauchten Arzneimittels
  - Lokale länderspezifische Regelungen für die Abgabe von Lenalidomid Krka nach Verschreibung
  - Beschreibung des Risikos einer Tumor-Flare-Reaktion bei MCL-Patienten
  - Beschreibung des Risikos einer Progression zur AML bei MDS-Patienten mit Inzidenzraten aus klinischen Studien
  - Beschreibung des Risikos für SPM
- <u>Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Einteilung der Patienten basierend auf Geschlecht und Gebärfähigkeit</u>

    - Algorithmus für die Umsetzung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
    - Definition für gebärfähige Frauen, und Maßnahmen, die der Arzt ergreifen soll, wenn er sich dessen nicht sicher ist
- Sicherheitshinweise für gebärfähige Frauen
    - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
    - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
    - Die Notwendigkeit einer geeigneten Empfängnisverhütung (auch wenn eine Frau amenorrhoisch ist) und die Definition einer geeigneten Empfängnisverhütung
    - Schwangerschaftstest-Regime
        - Beratung über geeignete Tests
        - Vor Behandlungsbeginn
        - Während der Behandlung, basierend auf der Verhütungsmethode
        - Nach Ende der Behandlung
    - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Lenalidomid Krka sofort abzubrechen
    - Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort den behandelnden Arzt zu informieren
- Sicherheitshinweise für Männer
    - Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
    - Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn der Sexualpartner eine schwangere oder gebärfähige Frau ist, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
        - Während der Lenalidomid Krka-Behandlung
        - Für mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis
    - Sofort den behandelnden Arzt zu informieren, wenn seine Partnerin, während er Lenalidomid Krka einnimmt oder kurz nachdem er damit aufgehört hat, schwanger wird
- Maßnahmen im Falle einer Schwangerschaft
    - Anweisungen , bei Verdacht auf eine Schwangerschaft einer Patientin die Behandlung mit Lenalidomid Krka sofort abzubrechen
    - Die Notwendigkeit zur Beurteilung und Beratung an einen in der Teratologie und deren Diagnose spezialisierten bzw. erfahrenen Arzt zu überweisen
    - Details zu lokalen Ansprechpartnern für Meldungen bei Verdacht auf Schwangerschaft
    - Formular zur Meldung von Schwangerschaften
- Eine Checkliste für Ärzte, um sicherzustellen, dass die Patienten bei Behandlungsbeginn eine ihrem Geschlechts- und Gebärfähigkeitsstatus entsprechende Beratung erhalten haben, was die Behandlung, die Verhütungsmethoden und die Vermeidung einer Schwangerschaft anbelangt
- Formular zur Meldung von unerwünschten Ereignissen

Informationsbroschüre für Patienten
Die Informationsbroschüre für Patienten soll es in 3 Ausführungen geben:
- Eine Broschüre für gebärfähige Patientinnen
- Eine Broschüre für nicht gebärfähige Patientinnen
- Eine Broschüre für männliche Patienten

Alle Patientenbroschüren sollen folgende Informationen enthalten:
- Dass Lenalidomid bei Tieren teratogen ist und bei Menschen eine teratogene Wirkung zu erwarten ist
- Beschreibung der Patientenkarte und ihrer Notwendigkeit
- Beseitigung des nicht verbrauchten Arzneimittels
- Anweisung zur Handhabung von Lenalidomid für Patienten, Pflegekräfte und Angehörige
- Nationale oder andere zutreffende spezifische Regelungen für die Abgabe von Lenalidomid Krka nach Verschreibung
- Dass der Patient Lenalidomid Krka nicht an Dritte weitergeben darf
- Dass der Patient während der Behandlung (einschließlich während Dosisunterbrechungen)

sowie für mindestens 7 Tage nach dem Absetzen der Lenalidomid Krka-Behandlung kein Blut spenden darf
- Dass die Patienten ihren Arzt über jede Nebenwirkung informieren müssen
- Dass eine Studie durchgeführt wird, um Informationen über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels zu sammeln und seine korrekte Anwendung zu überwachen; und dass MDS-Patienten vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid Krka in die Studie aufgenommen werden sollen.

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

In der Broschüre für gebärfähige Patientinnen
- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Die Notwendigkeit einer geeigneten Empfängnisverhütung und die Definition einer geeigneten Empfängnisverhütung
- Schwangerschaftstest-Regime
    - Vor Behandlungsbeginn
    - Während der Behandlung mindestens alle 4 Wochen, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur)
    - Nach Ende der Behandlung
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft die Behandlung mit Lenalidomid Krka sofort abzubrechen
- Die Notwendigkeit, bei Verdacht auf eine Schwangerschaft sofort den behandelnden Arzt zu informieren

In der Broschüre für männliche Patienten
- Die Notwendigkeit, eine fetale Exposition zu vermeiden
- Die Notwendigkeit, Kondome zu verwenden, wenn der Sexualpartner eine schwangere oder gebärfähige Frau ist, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwendet (auch wenn sich der Mann einer Vasektomie unterzogen hat)
    - Während der Lenalidomid Krka-Behandlung
    - Für mindestens 7 Tage nach der letzten Dosis
- Dass er sofort den behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin schwanger wird
- Dass er während der Behandlung (und auch bei Dosisunterbrechungen) sowie für mindestens 7 Tage nach dem Absetzen der Lenalidomid Krka-Behandlung keinen Samen bzw. kein Sperma spenden darf.

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Elemente enthalten:
- Nachweis, dass eine angemessene Beratung stattgefunden hat
- Dokumentation über den Status bezüglich der Gebärfähigkeit
- Zeitpunkt und Ergebnisse der Schwangerschaftstests

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 2,5 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/001
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 2,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 2,5 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 5 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/003
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 5 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 7,5 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/005
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 7,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 7,5 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 10 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/007
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 10 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 15 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE

BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/009
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 15 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 15 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 20 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/011
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 20 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln

Lenalidomid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat entsprechend 25 mg Lenalidomid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

7 x 1 Hartkapsel
21 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/0013
21 x 1 Hartkapsel: EU/1/20/1519/0014

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lenalidomid Krka 25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Krka 25 mg Kapseln

Lenalidomid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1. Knicken und Abtrennen
2. Abziehen

Mo.
Di.
Mi.
Do.
Fr.
Sa.
So.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln
Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln
Lenalidomid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Lenalidomid Krka und wofür wird es angewendet?

Was ist Lenalidomid Krka?
Lenalidomid Krka enthält den Wirkstoff „Lenalidomid“. Dieses Arzneimittel gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die die Funktionsweise des Immunsystems beeinflussen.

Wofür wird Lenalidomid Krka angewendet?
Lenalidomid Krka wird angewendet bei Erwachsenen mit:
- Multiplem Myelom
- Myelodysplastischen Syndromen
- Mantelzell-Lymphom
- Follikulärem Lymphom

Multiples Myelom
Ein multiples Myelom ist eine Krebsart, die bestimmte weiße Blutzellen betrifft, die als Plasmazellen bezeichnet werden. Diese Zellen sammeln sich im Knochenmark an und teilen sich unkontrolliert. Dadurch können die Knochen und Nieren geschädigt werden.

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

Neu diagnostiziertes multiples Myelom – bei Patienten nach einer Knochenmarktransplantation
In diesem Anwendungsgebiet wird Lenalidomid Krka allein und nach angemessener Erholung von der Transplantation als Erhaltungstherapie angewendet.

Neu diagnostiziertes multiples Myelom– bei Patienten, bei denen keine Knochenmarktransplantation

durchgeführt werden kann
Lenalidomid Krka wird zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen, wie u. a.:
- mit dem Chemotherapeutikum Bortezomib
- mit dem entzündungshemmenden Arzneimittel „Dexamethason“
- mit „Melphalan“, einem Chemotherapeutikum, und
- mit „Prednison“, einem Arzneimittel, das das Immunsystem unterdrückt.

Zu Beginn der Behandlung nehmen Sie diese anderen Arzneimittel zusammen mit Lenalidomid Krka ein, später nehmen Sie nur noch Lenalidomid Krka ein.

Wenn Sie 75 Jahre oder älter sind oder wenn Ihre Nierenfunktion mäßig bis stark eingeschränkt ist, wird Sie Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn sorgfältig untersuchen.

Multiples Myelom – bei Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung erhalten haben
Lenalidomid Krka wird in Kombination mit dem entzündungshemmenden Arzneimittel „Dexamethason“ eingenommen.

Lenalidomid Krka kann die Verschlimmerung der Anzeichen und Symptome des multiplen Myeloms aufhalten. Es wurde außerdem gezeigt, dass Lenalidomid Krka das Wiederauftreten des multiplen Myeloms nach erfolgter Behandlung verzögert.

Myelodysplastische Syndrome (MDS)
Unter MDS wird eine Gruppe von verschiedenen Erkrankungen des Blutes und Knochenmarks zusammengefasst. Die Blutzellen entwickeln sich abnormal und können ihre Funktion nicht mehr richtig erfüllen. Die betroffenen Patienten können eine Reihe von Zeichen und Symptomen aufweisen, darunter eine niedrige Zahl roter Blutzellen (Anämie), sie benötigen Bluttransfusionen und haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Lenalidomid Krka wird allein angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diagnostizierten MDS, wenn die folgenden Kriterien alle erfüllt sind:
- Sie benötigen regelmäßige Bluttransfusionen zur Behandlung einer erniedrigten Zahl von roten Blutzellen („transfusionsabhängige Anämie“).
- Sie haben eine Anomalie der Knochenmarkszellen, die als „isolierte Deletion 5q zytogenetische Anomalie“ bezeichnet wird. Dies bedeutet, dass Ihr Körper nicht genügend gesunde Blutzellen bilden kann.
- Andere Behandlungen, die Sie erhalten haben, waren ungeeignet oder nicht ausreichend wirksam.

Lenalidomid Krka kann die Anzahl von gesunden roten Blutzellen, die im Körper gebildet werden, erhöhen, indem es die Anzahl der abnormalen Zellen verringert:
- Dies kann die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen senken, möglicherweise sind auch gar keine Transfusionen mehr notwendig.

Mantelzell-Lymphom (MCL)
MCL ist eine Krebserkrankung eines Teils des Immunsystems (Lymphgewebe). Sie geht von bestimmten weißen Blutzellen, den sogenannten „B-Lymphozyten“ oder B-Zellen, aus. Beim MCL wachsen die B-Zellen in unkontrollierter Weise und reichern sich im Lymphgewebe, im Knochenmark oder im Blut an.

Lenalidomid Krka allein wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten angewendet, die mit anderen Arzneimitteln vorbehandelt sind.

Follikuläres Lymphom (FL)
Das FL ist ein langsam wachsender Krebstumor der B-Lymphozyten. Diese Zellen gehören zu den weißen Blutzellen, die für die Infektionsbekämpfung des Körpers zuständig sind. Wenn Sie ein FL haben, können sich zu viele dieser B-Lymphozyten in Ihrem Blut, Knochenmark, in den Lymphknoten und in der Milz anreichern.

Lenalidomid Krka wird zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens “Rituximab” zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom angewendet.

Wie wirkt Lenalidomid Krka?
Lenalidomid Krka wirkt durch Beeinflussung des Immunsystems des Körpers und durch direkten Angriff an der Krebserkrankung. Es wirkt auf verschiedene (Arten und) Weisen:
- Es unterbindet die Entwicklung der Krebszellen.
- Es unterbindet das Wachstum von Blutgefäßen im Krebs.
- Es regt einen Teil des Immunsystems dazu an, die Krebszellen anzugreifen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lenalidomid Krka beachten?

Vor dem Beginn der Behandlung mit Lenalidomid Krka müssen Sie die Gebrauchsinformationen von allen Arzneimitteln durchlesen, die in Kombination mit Lenalidomid Krka anzuwenden sind.

Lenalidomid Krka darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft planen, **da zu erwarten ist, dass Lenalidomid Krka dem ungeborenen Kind schadet** (siehe Abschnitt 2, „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung – Informationen für Frauen und Männer“).
- wenn Sie schwanger werden können, es sei denn, Sie befolgen alle notwendigen Maßnahmen, die verhindern, dass Sie schwanger werden (siehe Abschnitt 2 „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung– Informationen für Frauen und Männer”). Wenn Sie schwanger werden können, wird Ihr Arzt bei jeder Verschreibung festhalten, dass die notwendigen Maßnahmen ergriffen worden sind, und Ihnen dies bestätigen.
- wenn Sie allergisch gegen Lenalidomid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Lenalidomid Krka nicht einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Lenalidomid Krka einnehmen:
- wenn Sie schon einmal ein Blutgerinnsel hatten – während der Behandlung besteht für Sie in diesem Fall ein erhöhtes Risiko, dass sich Gerinnsel in den Venen und Arterien bilden.
- wenn Sie Anzeichen einer Infektion wie Husten oder Fieber haben.
- wenn Sie eine Virusinfektion haben oder früher einmal eine Virusinfektion hatten, insbesondere eine Hepatitis-B-Infektion, Windpocken, Gürtelrose oder eine HIV-Infektion. Falls Sie unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt. Die Behandlung mit Lenalidomid Krka kann dazu führen, dass das Virus bei Patienten, die das Virus in sich tragen, wieder aktiviert wird. Dies führt zum Wiederauftreten der Infektion. Ihr Arzt sollte überprüfen, ob Sie schon einmal eine Hepatitis-B-Infektion hatten.
- wenn Sie an einer Nierenfunktionsstörung leiden – Ihr Arzt wird in diesem Fall eventuell Ihre Lenalidomid Krka-Dosis anpassen.
- wenn Sie einen Herzinfarkt hatten oder wenn bei Ihnen früher einmal Blutgerinnsel aufgetreten sind, wenn Sie rauchen, hohen Blutdruck oder hohe Cholesterinwerte haben.
- wenn Sie während der Einnahme von Thalidomid (einem anderen Medikament zur Behandlung des multiplen Myeloms) eine allergische Reaktion, wie z. B. einen Hautausschlag, Juckreiz, Schwellungen, Schwindel oder Atembeschwerden, hatten.
- wenn bei Ihnen schon einmal mehrere der folgenden Symptome gleichzeitig aufgetreten sind: ausgedehnter Hautausschlag, rote Haut, hohes Fieber, grippeartige Symptome, Anstieg der Leberenzyme, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten. Dies sind Anzeichen einer schweren Hautreaktion, die als Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen

Symptomen oder auch als DRESS oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom bezeichnet wird (siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal vor Beginn der Behandlung darüber informieren.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn während oder nach der Behandlung folgendes auftreten sollte:
- verschwommenes Sehen, Verlust des Sehvermögens oder Doppeltsehen, Sprachschwierigkeiten, Schwäche in einem Arm oder Bein, Veränderungen Ihrer Gangart oder Gleichgewichtsprobleme, dauerhaftes Taubheitsgefühl, verminderte Sinnesempfindung oder Verlust der Sinnesempfindung, Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit. Dies können Symptome einer schweren und potenziell tödlichen Hirnerkrankung sein, die als progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bezeichnet wird. Wenn Sie diese Symptome bereits vor der Behandlung mit Lenalidomid Krka hatten, informieren Sie Ihren Arzt über jegliche Veränderungen Ihrer Symptome.
- Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Schmerzen in der Brust, schnellerer Herzschlag oder Schwellung in den Beinen oder Knöcheln. Dies können Anzeichen einer schweren Erkrankung, bekannt als pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4), sein.

Untersuchungen und Kontrollen
Vor und während der Behandlung mit Lenalidomid Krka werden bei Ihnen regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt. Das ist notwendig, weil Lenalidomid Krka dazu führen kann, dass die Zahl der Blutzellen, die helfen, eine Infektion zu bekämpfen (weiße Blutzellen), und die Zahl der Blutplättchen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind, abnehmen können.
Ihr Arzt wird Sie zu einer Blutuntersuchung auffordern:
- vor der Behandlung,
- während der ersten 8 Wochen der Behandlung wöchentlich,
- danach mindestens einmal monatlich.

Vor und während der Behandlung mit Lenalidomid können Sie auf Anzeichen eines kardiopulmonalen Problems untersucht werden.

<u>Für Patienten mit MDS, die Lenalidomid Krka einnehmen</u>
Wenn Sie an MDS leiden, besteht eine größere Wahrscheinlichkeit, dass Sie eine fortgeschrittenere Erkrankung entwickeln, die als akute myeloische Leukämie (AML) bezeichnet wird. Außerdem ist nicht bekannt, inwiefern Lenalidomid Krka die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, dass Sie eine AML entwickeln. Ihr Arzt wird deshalb möglicherweise Untersuchungen durchführen, um nach Anzeichen zu suchen, die eine bessere Prognose des Risikos, dass Sie während Ihrer Behandlung mit Lenalidomid Krka eine AML entwickeln könnten, erlauben.

<u>Für Patienten mit MCL, die Lenalidomid Krka einnehmen</u>
Ihr Arzt wird einen Bluttest bei Ihnen anordnen:
- vor der Behandlung
- in den ersten 8 Wochen (2 Zyklen) der Behandlung jede Woche
- danach alle 2 Wochen in den Zyklen 3 und 4 (für weitere Informationen siehe Abschnitt 3 „Behandlungszyklus“)
- danach zu Beginn eines jeden Zyklus und
- mindestens einmal monatlich

<u>Für Patienten mit FL, die Lenalidomid Krka einnehmen</u>
Ihr Arzt wird einen Bluttest bei Ihnen anordnen:
- vor der Behandlung
- in den ersten 3 Wochen (1 Zyklus) der Behandlung jede Woche
- danach alle 2 Wochen in den Zyklen 2 bis 4 (für weitere Informationen siehe Abschnitt 3 „Behandlungszyklus“)
- danach zu Beginn eines jeden Zyklus und

- mindestens einmal monatlich.

Ihr Arzt kann gegebenenfalls prüfen, ob bei Ihnen insgesamt eine große Tumormenge im Körper, einschließlich im Knochenmark, vorliegt. Dies könnte dazu führen, dass die Tumore zerfallen und zu ungewöhnlich hohen Spiegeln von chemischen Substanzen im Blut führen, die wiederum zu Nierenversagen führen können (diesen Zustand bezeichnet man als „Tumorlysesyndrom“).

Ihr Arzt wird Sie gegebenenfalls auf Hautveränderungen wie rote Flecken oder Ausschläge untersuchen.

In Abhängigkeit von den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchungen und Ihres Allgemeinzustandes wird Ihr Arzt eventuell die Lenalidomid Krka-Dosis anpassen oder die Behandlung beenden. Wenn bei Ihnen die Erkrankung erstmals festgestellt wurde, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung gegebenenfalls auch unter Berücksichtigung Ihres Alters und weiterer bei Ihnen bereits vorliegender Erkrankungen anpassen.

Blutspenden
Sie dürfen während der Behandlung und für mindestens 7 Tage nach Ende der Behandlung kein Blut spenden.

Kinder und Jugendliche
Lenalidomid Krka wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Menschen und Patienten mit Nierenproblemen
Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind oder an einer mittelschweren bis schweren Nierenerkrankung leiden, wird der Arzt eine sorgfältige Untersuchung durchführen, bevor die Behandlung beginnt.

Einnahme von Lenalidomid Krka zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Das ist notwendig, weil Lenalidomid Krka die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Andererseits können auch andere Arzneimittel die Wirkung von Lenalidomid Krka beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Bestimmte Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft, wie z. B. orale Kontrazeptiva, denn sie können unwirksam werden.
- Bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Herzproblemen, wie z. B. Digoxin.
- Bestimmte Arzneimittel zur Blutverdünnung, wie z. B. Warfarin.

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung – Informationen für Frauen und Männer

Schwangerschaft
<u>Für Frauen, die Lenalidomid Krka einnehmen</u>
- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Lenalidomid Krka nicht einnehmen, da zu erwarten ist, dass es dem ungeborenen Kind schadet.
- Sie dürfen nicht schwanger werden, solange Sie Lenalidomid Krka einnehmen. Deshalb müssen Sie zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden, wenn Sie eine gebärfähige Frau sind (siehe „Empfängnisverhütung“ weiter unten).
- Wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Lenalidomid Krka schwanger werden, müssen Sie sofort die Behandlung abbrechen und Ihren Arzt informieren.

<u>Für Männer, die Lenalidomid Krka einnehmen</u>
- Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie selbst gerade Lenalidomid Krka einnehmen,

müssen Sie Ihren Arzt sofort informieren. Es wird empfohlen, dass auch Ihre Partnerin einen Arzt aufsucht.
- Auch Sie müssen zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden (siehe „Empfängnisverhütung“).

Stillzeit
Sie dürfen nicht stillen, während Sie Lenalidomid Krka einnehmen, da nicht bekannt ist, ob Lenalidomid Krka in die Muttermilch übergeht.

Empfängnisverhütung
Für Frauen, die Lenalidomid Krka einnehmen
Vor Beginn der Behandlung müssen Sie Ihren Arzt fragen, ob bei Ihnen die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können, auch wenn Sie denken, dass dies unwahrscheinlich ist.

Wenn bei Ihnen die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können,
- werden bei Ihnen unter Aufsicht Ihres Arztes Schwangerschaftstests durchgeführt (vor jeder Behandlung, mindestens alle 4 Wochen während der Behandlung und mindestens 4 Wochen nach Ende der Behandlung), außer im Fall einer bestätigten Sterilisation der Eileiter, bei der die Eileiter durchtrennt und verschlossen wurden, damit keine Eizellen mehr in die Gebärmutter gelangen können (Tubensterilisation)

UND
- Sie müssen mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung und bis mindestens 4 Wochen nach Ende der Behandlung zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen geeignete Verhütungsmethoden empfehlen.

Für Männer, die Lenalidomid Krka einnehmen
Lenalidomid Krka tritt in die menschliche Samenflüssigkeit über. Wenn Ihre Partnerin schwanger ist oder schwanger werden kann und keine zuverlässigen Verhütungsmethoden verwendet, müssen Sie während der Behandlung und für mindestens 7 Tage nach Ende der Behandlung Kondome verwenden, auch wenn Sie sich einer Vasektomie unterzogen haben. Sie dürfen während der Behandlung und für mindestens 7 Tage nach Ende der Behandlung keinen Samen bzw. kein Sperma spenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, wenn Sie sich benommen, müde, schläfrig oder schwindelig fühlen oder bemerken, dass Sie verschwommen sehen, nachdem Sie Lenalidomid Krka eingenommen haben.

3. Wie ist Lenalidomid Krka einzunehmen?

Die Behandlung mit Lenalidomid Krka muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms, MDS, MCL oder FL besitzen.
- Bei Anwendung von Lenalidomid Krka zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Patienten, die nicht transplantierbar sind oder zuvor andere Behandlungen erhalten haben, wird es zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen (siehe Abschnitt 1 „Wofür wird Lenalidomid Krka angewendet?“).
- Bei Anwendung von Lenalidomid Krka zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Patienten nach einer Knochenmarktransplantation oder zur Behandlung von Patienten mit MDS oder MCL wird es allein eingenommen.
- Bei Anwendung von Lenalidomid Krka zur Behandlung des follikulären Lymphoms wird es zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens „Rituximab“ eingenommen.

Nehmen Sie Lenalidomid Krka immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie Lenalidomid Krka in Kombination mit anderen Arzneimitteln einnehmen, entnehmen Sie

weitere Informationen über deren Anwendung und Wirkungen bitte den jeweiligen Packungsbeilagen.

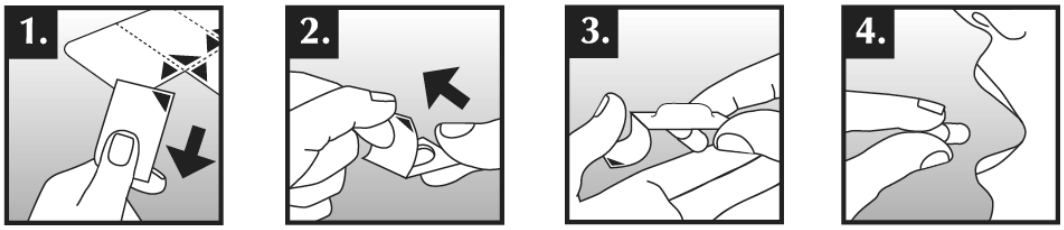
Behandlungszyklus
Lenalidomid Krka wird an bestimmten Tagen eines Zeitraums von 3 Wochen (21 Tagen) eingenommen.
- Jeder Zeitraum von 21 Tagen wird als „Behandlungszyklus“ bezeichnet.
- Je nach Zyklustag nehmen Sie eines oder mehrere der Arzneimittel ein. An manchen Tagen nehmen Sie jedoch keines der Arzneimittel ein.
- Nach Abschluss jedes 21-tägigen Zyklus sollten Sie mit dem nächsten 21-tägigen Zyklus beginnen.

ODER
Lenalidomid Krka wird an bestimmten Tagen eines Zeitraums von 4 Wochen (28 Tagen) eingenommen.
- Jeder Zeitraum von 28 Tagen wird als „Behandlungszyklus“ bezeichnet.
- Je nach dem Tag des Zyklus nehmen Sie eines oder mehrere der Arzneimittel ein. An manchen Tagen nehmen Sie jedoch keines der Arzneimittel ein.
- Nach Abschluss jedes 28-tägigen Zyklus sollten Sie mit dem nächsten 28-tägigen Zyklus beginnen.

Wie viel Lenalidomid Krka ist einzunehmen?
Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, werden Sie von Ihrem Arzt darüber informiert:
- wie viel Lenalidomid Krka Sie einnehmen sollen
- wie viel Sie von den anderen Arzneimitteln einnehmen sollen, die Sie gegebenenfalls in Kombination mit Lenalidomid Krka anwenden
- an welchen Tagen Ihres Behandlungszyklus Sie das jeweilige Arzneimittel einnehmen sollen.

Wie und wann ist Lenalidomid Krka einzunehmen?
- Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen, vorzugsweise mit Wasser.
- Die Kapseln dürfen nicht zerbrochen, geöffnet oder zerkaut werden. Wenn das Pulver einer zerbrochenen Lenalidomid Krka Kapsel mit der Haut in Berührung kommt, müssen Sie die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen.
- Angehörige der Heilberufe, Pflegekräfte und Familienmitglieder müssen bei der Handhabung der Blisterpackung oder Kapseln Einweghandschuhe tragen. Danach sind die Handschuhe vorsichtig auszuziehen, um Hautkontakt zu vermeiden, und in einem verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen. Anschließend sind die Hände gründlich mit Wasser und Seife zu waschen. Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blisterpackung oder Kapseln nicht handhaben.
- Die Kapseln können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.
- Nehmen Sie Lenalidomid Krka nach Möglichkeit an den vorgesehenen Behandlungstagen etwa zur selben Zeit ein.

Einnahme dieses Arzneimittels
Um eine Kapsel der Blisterpackung zu entnehmen:
1. Halten Sie die Blisterpackung an den Ecken und trennen Sie eine Zelle der Blisterpackung von der Blisterpackung durch vorsichtiges Reißen entlang der Perforation ab.
2. Ziehen Sie die Ecke der Folie hoch und lösen Sie die Folie komplett ab.
3. Kippen Sie die Kapsel auf Ihre Hand.
4. Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes, vorzugsweise mit Wasser



Dauer der Behandlung mit Lenalidomid Krka
Lenalidomid Krka wird in Behandlungszyklen eingenommen, jeder Zyklus dauert 21 oder 28 Tage (siehe oben „Behandlungszyklus“). Setzen Sie die Behandlungszyklen fort, bis Ihr Arzt sie beendet.

Wenn Sie eine größere Menge von Lenalidomid Krka eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge von Lenalidomid Krka eingenommen haben, als Ihnen verschrieben wurde, teilen Sie dies Ihrem Arzt sofort mit.

Wenn Sie die Einnahme von Lenalidomid Krka vergessen haben
Wenn Sie vergessen haben, Lenalidomid Krka zu Ihrer gewohnten Zeit einzunehmen, und es sind:
- weniger als 12 Stunden vergangen: Nehmen Sie Ihre Kapsel sofort ein.
- mehr als 12 Stunden vergangen: Nehmen Sie keine Kapsel ein. Nehmen Sie die nächste Kapsel zur gewohnten Zeit am nächsten Tag.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Brechen Sie die Einnahme von Lenalidomid Krka ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der nachfolgend genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken - Sie benötigen unter Umständen dringend eine medizinische Behandlung:
- Nesselsucht, Hautausschläge, Anschwellen von Augen, Mund oder Gesicht, Atemnot oder Juckreiz, die Anzeichen von einer schwerwiegenden allergischen Reaktion sein können, die als Angioödem und anaphylaktische Reaktion bezeichnet werden.
- Eine schwerwiegende allergische Reaktion, die sich zu Beginn als örtlich begrenzter Hautausschlag äußert, sich dann aber über den gesamten Körper mit großflächigen Hautablösungen ausbreitet (Stevens-Johnson-Syndrom und/oder toxische epidermale Nekrolyse).
- Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, Anstieg der Leberenzyme, Blutanomalien (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, die auch als DRESS oder Arzneimittel- Hypersensitivitätssyndrom bezeichnet wird). Siehe auch Abschnitt 2.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:
- Fieber, Schüttelfrost, Halsentzündung, Husten, Geschwüre im Mund oder andere Symptome einer Infektion, auch in der Blutbahn (Sepsis)
- Blutungen oder Blutergüsse ohne Verletzung
- Schmerzen in der Brust oder in den Beinen
- Kurzatmigkeit
- Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Verwirrtheit oder Müdigkeit, die durch einen hohen Kalziumspiegel im Blut hervorgerufen werden können

Lenalidomid Krka kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, sowie die der Blutzellen, die die Blutgerinnung fördern (Blutplättchen), reduzieren. Dies kann zu Blutungsstörungen wie Nasenbluten und Blutergüssen führen.
Lenalidomid Krka kann auch Blutgerinnsel in den Venen verursachen (Thrombose).

Weitere Nebenwirkungen
Es ist wichtig zu beachten, dass es bei einer geringen Anzahl von Patienten zur Entwicklung weiterer Krebsarten kommen kann, und es ist möglich, dass sich dieses Risiko bei einer Behandlung mit Lenalidomid Krka eventuell erhöht. Daher sollte Ihr Arzt bei der Verschreibung von Lenalidomid Krka eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)
- Eine Abnahme der roten Blutzellen, die eine Anämie verursachen kann, die zu Müdigkeit und Schwächegefühl führt
- Hautausschläge, Juckreiz
- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen
- Generalisierte Schwellungen einschließlich Schwellungen der Arme und Beine
- Schwäche, Müdigkeit
- Fieber und grippeartige Symptome einschließlich Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen, Husten und Schüttelfrost
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen der Haut, Schmerzen an Händen oder Füßen, Schwindel, Zittern
- Verminderter Appetit, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung
- Zunahme von Schmerzen, Tumorgröße oder Rötung um den Tumor
- Gewichtsabnahme
- Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Sodbrennen
- Erniedrigte Kalium- oder Kalzium- und/oder Natriumspiegel im Blut
- Herabgesetzte Schilddrüsenfunktion
- Beinschmerzen (dies könnte ein Anzeichen für eine Thrombose sein), Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit (dies könnten Anzeichen für Blutgerinnsel in der Lunge sein; diesen Zustand bezeichnet man als Lungenembolie)
- Infektionen aller Art, einschließlich Infektionen der Nasennebenhöhlen, Lunge und oberen Atemwege
- Kurzatmigkeit
- Verschwommenes Sehen
- Trübung der Augenlinse (grauer Star/Katarakt)
- Nierenprobleme, wobei die Nieren nicht mehr richtig funktionieren oder nicht in der Lage sind, eine normale Funktion aufrechtzuerhalten
- Abnormale Leberwerte
- Erhöhte Leberwerte
- Veränderungen eines Eiweißstoffs (Protein) im Blut, wodurch es zu Schwellungen der Arterien (Vaskulitis) kommen kann
- Erhöhungen des Blutzuckerspiegels (Diabetes)
- Absinken des Blutzuckerspiegels
- Kopfschmerzen
- Nasenbluten
- Trockene Haut
- Depression, Veränderungen der Stimmungslage, Schlafstörungen
- Husten
- Blutdruckabfall
- Unklare körperliche Beschwerden, Unwohlsein
- Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit
- Austrocknung (Dehydrierung)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Zerstörung von roten Blutzellen (hämolytische Anämie)

- Bestimmte Arten von Hauttumoren
- Zahnfleischbluten, Magen- oder Darmblutungen
- Anstieg des Blutdrucks, langsamer, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Anstieg der Menge einer Substanz, die beim normalen und abnormalen Abbau von roten Blutzellen entsteht
- Anstieg eines Eiweißes, das auf Entzündungen im Körper hinweist
- Dunkelfärbung der Haut, Hautverfärbung durch Blutungen unter der Haut, die in der Regel durch Prellungen bedingt sind; Anschwellen der mit Blut gefüllten Haut; Hämatom
- Anstieg der Harnsäure im Blut
- Hautausschlag, Hautrötung, rissige Haut, Abschuppen oder Schälen der Haut, Nesselsucht
- Vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiß
- Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Schwierigkeiten mit der Stimmqualität oder Stimmveränderungen
- Laufende Nase
- Bildung von sehr viel mehr oder sehr viel weniger Urin als normal oder Unfähigkeit, die Harnentleerung zu kontrollieren
- Ausscheidung von Blut im Urin
- Kurzatmigkeit, insbesondere im Liegen (dies kann ein Anzeichen für Herzinsuffizienz sein)
- Erektionsprobleme
- Schlaganfall, Ohnmachtsanfall, Vertigo (Problem mit dem Innenohr, das zu einem Schwindelgefühl führt), vorübergehende Bewusstlosigkeit
- Brustschmerzen, die in Arme, Nacken, Kiefer, Rücken oder Magen ausstrahlen, Schwitzen und Kurzatmigkeit, Übelkeit oder Erbrechen; dies können Symptome eines Herzinfarkts sein (Myokardinfakt)
- Muskelschwäche, Energiemangel
- Nackenschmerzen, Brustschmerzen
- Schüttelfrost
- Gelenkschwellung
- Verlangsamter oder blockierter Gallenfluss aus der Leber
- Erniedrigte Phosphat- oder Magnesiumspiegel im Blut
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Leberschädigung
- Gleichgewichtsstörungen, Bewegungsstörungen
- Taubheit, Ohrensausen (Tinnitus)
- Nervenschmerzen; unangenehmes abnormales Empfinden insbesondere bei Berührung
- Eisenüberladung
- Durst
- Verwirrtheit
- Zahnschmerzen
- Sturz mit eventuell daraus resultierender Verletzung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Blutungen innerhalb des Schädels
- Kreislaufstörungen
- Verlust der Sehkraft
- Libidoverlust (Verlust des sexuellen Verlangens)
- Erhöhte Urinausscheidung mit Knochenschmerzen und Schwäche; dies kann ein Anzeichen für eine Nierenerkrankung (Fanconi-Syndrom) sein
- Gelbfärbung der Haut, Schleimhäute oder Augen (Gelbsucht), blasser Stuhl, dunkelgefärbter Urin, Hautjucken, Hautausschlag, Bauchschmerzen oder Schwellung des Bauches – dies können Symptome eines Leberschadens sein (Leberversagen)
- Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch oder Durchfall, wobei es sich um Symptome einer Dickdarmentzündung (sogenannte Colitis oder Typhlitis) handeln kann
- Schädigung von Nierenzellen (sogenannte Nierentubulusnekrose)
- Veränderungen der Farbe Ihrer Haut, Sonnenempfindlichkeit
- Tumorlysesyndrom – Stoffwechselkomplikationen, zu denen es während der Krebsbehandlung kommen kann und manchmal sogar ohne Behandlung. Verursacht werden diese

Komplikationen von den Abbauprodukten absterbender Tumorzellen. Dabei kann es unter anderem zu folgenden Erscheinungen kommen: Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes; Anstieg der Kalium-, Phosphat-, Harnsäurekonzentration sowie Abfall der Kalziumkonzentration, welche wiederum zu Veränderungen der Nierenfunktion und des Herzschlages, zu Krampfanfällen und in manchen Fällen zum Tod führen können.
- Erhöhter Blutdruck innerhalb der Blutgefäße, die die Lunge versorgen (pulmonale Hypertonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Plötzliche oder leichte, aber stärker werdende Schmerzen im Oberbauch und/oder Rücken, die einige Tage andauern und unter Umständen von Übelkeit, Erbrechen, Fieber und beschleunigtem Puls begleitet sind. Diese Symptome können auf eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sein.
- Keuchatmung, Kurzatmigkeit oder trockener Husten als mögliche Symptome einer Entzündung des Lungengewebes.
- Es wurden seltene Fälle von Muskelabbau (Muskelschmerzen, -schwäche oder -schwellung) beobachtet, die zu Nierenproblemen (Rhabdomyolyse) führen können; einige dieser Fälle traten auf, wenn Lenalidomid Krka zusammen mit einem Statin (eine bestimmte Gruppe von cholesterinsenkenden Arzneimitteln) angewendet wurde.
- Eine Erkrankung der Haut, die durch eine Entzündung kleiner Blutgefäße hervorgerufen wird und mit Gelenkschmerzen und Fieber einhergeht (leukozytoklastische Vaskulitis).
- Beschädigung der Magen- oder Darmwand. Dies kann zu sehr schwerwiegenden Infektionen führen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwere Bauchschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Blut im Stuhl oder Veränderungen des Stuhlgangs haben.
- Virusinfektionen, einschließlich Herpes Zoster (bekannt als „Gürtelrose“, eine Viruserkrankung, die einen schmerzhaften Hautausschlag mit Blasen verursacht) und das Wiederauftreten einer Hepatitis-B-Infektion (was zur Gelbfärbung der Haut und der Augen, zu dunkelbraunem Urin und rechtsseitigen Bauchschmerzen, Fieber sowie Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl führen kann).
- Abstoßung eines transplantierten soliden Organs (wie etwa Niere, Herz)

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

5. Wie ist Lenalidomid Krka aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach verw.bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lenalidomid Krka enthält
- Der Wirkstoff ist Lenalidomid. Jede Hartkapsel enthält Lenalidomid Hydrochlorid Monohydrat

entsprechend 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg oder 25 mg Lenalidomid.

- Die sonstigen Bestandteile im Kapselinhalt sind Mannitol (E421) [Ph.Eur.], Mikrokristalline Cellulose (E460), Vorgelatinierte Maisstärke, Weinsäure (E334) [Ph.Eur.] und Glyceroldibehenat [Ph.Eur.].

- Die sonstigen Bestandteile in der Kapselhülle sind:
  Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln:
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Indigocarmin (E132), Druckfarbe (Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172)).

  Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Druckfarbe (Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172)).

  Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Druckfarbe (Schellack (E904), Povidon K30, Titandioxid (E171)).

  Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Indigocarmin (E132), Druckfarbe (Schellack (E904), Povidon K30, Titandioxid (E171)).

  Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Indigocarmin (E132), Druckfarbe (Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172)).

  Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Indigocarmin (E132), Druckfarbe (Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172)).

  Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln
  Hypromellose, Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Druckfarbe (Schellack (E904), Povidon K30, Titandioxid (E171)).

Wie Lenalidomid Krka aussieht und Inhalt der Packung
Lenalidomid Krka 2,5 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist grün mit dem schwarzen Aufdruck 2.5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 4, Länge 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist blau, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 2, Länge 18± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 7.5. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 1, Länge 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 10. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 0, Länge 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 15. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 2, Länge 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist grün, Hartkapselkörper ist blau mit dem schwarzen Aufdruck 20. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 1, Länge 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg Hartkapseln (Kapseln):
Hartkapselkappe ist braun, Hartkapselkörper ist braun mit dem weißen Aufdruck 25. Kapselinhalt ist weiß bis gelb oder braun-weißes Pulver. Hartkapselgröße: 0, Länge 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka ist erhältlich in Faltschachteln mit 7 x 1 oder 21 x 1 Hartkapseln in abziehbaren Einzeldosis-Blistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

Hersteller
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatien
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland

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

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien

Τηλ: +30 210 8009111

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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