# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lenalidomid Piramal 7,5 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 7,5 mg Lenalidomid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 160,5 mg Lactose und 0,023 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Eine violette undurchsichtige Kappe und ein rosafarbenes undurchsichtiges Kapselunterteil, mit einer Kapselhülle der Größe Nr. 1, 19-20 mm, in schwarzer Tinte bedruckt mit „LP" auf der Kappe und „643" auf dem Unterteil und gefüllt mit einem weißen Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Myelodysplastische Syndrome
Lenalidomid Piramal 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 Piramal 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 Piramal 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 Piramal-Behandlung muss von einem Arzt überwacht werden, der Erfahrung inder 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 -Neutropeniesowie jeder anderen Grad-3- oder Grad-4-Toxizität, die als Lenalidomid-bedingt bewertet wird, empfohlen.
- Bei Auftreten einer Neutropenie sollte der Einsatz von Wachstumsfaktoren imTherapiemanagement der Patienten in Betracht gezogen werden.
- Wenn nach Vergessen einer Dosis weniger als 12 Stunden vergangen sind, kann der Patient die Einnahme 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 beiPatienten, die nicht transplantierbar sind.

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl(ANC) < $1{,}0 \times 10^9$/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < $50 \times 10^9$/l liegt.

*Empfohlene Dosierung*
Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an denTagen 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 Lenalidomidund 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[b] | Nicht zutreffend |

[a] Die Dosisreduktion für beide Arzneimittel kann unabhängig erfolgen.
[b] Lenalidomid Piramal in der Stärke von 2,5 mg nicht verfügbar. Bitte verwenden Sie ein anderes auf demMarkt erhältliches Arzneimittel mit 2,5 mg Lenalidomid *[für Länder, in denen die 2,5 mg-Kapsel nicht verfügbar ist]*.

• *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 nächstniedrigeren 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<br>Wiederanstieg auf ≥ 1 × $10^9$/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid in der Initialdosis einmal täglich |
| Wiederanstieg auf ≥ 0,5 × $10^9$/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<br>Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren Dosisstufe einmal täglich. |

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

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

• Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gefolgt von Lenalidomid undDexamethason 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 ANC < 1,0 × $10^9$/l und/oder die Thrombozytenzahl < 50 × $10^9$/l liegt.

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 alssubkutane Injektion (1,3 mg/$m^2$ Körperoberfläche) zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage-Zyklus zu verabreichen. Zusätzliche Informationen zur Dosierung, zum Behandlungsschema und zu Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die zusammenmit Lenalidomid angewendet werden, sind Abschnitt 5.1 sowie der

entsprechenden Fachinformation 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 sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu 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[b] |

[a] Die Dosisreduktion kann für alle Arzneimittel unabhängig vorgenommen werden
[b] Lenalidomid Piramal ist in der Stärke von 2,5 mg nicht verfügbar. Bitte verwenden Sie ein anderes auf demMarkt erhältliches Arzneimittel mit 2,5 mg Lenalidomid *[für Länder, in denen die 2,5 mg-Kapsel nicht verfügbar ist]*.

• *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 | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg auf ≥ 50 x $10^9$/l | Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren 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 × $10^9$/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität | Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich |
| Wiederanstieg auf ≥ 0,5 × $10^9$/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 nächstniedrigeren Dosisstufe einmal täglich. |

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

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

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC < 1,5 × $10^9$/l und/oderdie Zahl der Thrombozyten < 75 × $10^9$/l liegt

*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/kgoral 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 denTagen 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[b] | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| Dosisstufe -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| Dosisstufe -3 | 2,5 mg[c] | 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-Dosisstufebeizubehalten.
[b] Lenalidomid Piramal ist in der Stärke von 7,5 mg nicht verfügbar. Bitte verwenden Sie ein anderes auf demMarkt erhältliches Arzneimittel mit 7,5 mg Lenalidomid *[für Länder, in denen die 7,5 mg-Kapsel nicht verfügbar ist]*.
[c] Lenalidomid Piramal ist in der Stärke von 2,5 mg nicht verfügbar. Bitte verwenden Sie ein anderes auf demMarkt erhältliches Arzneimittel mit 2,5 mg Lenalidomid *[für Länder, in denen die 2,5 mg-Kapsel nicht verfügbar ist]*.

• *Thrombozytopenie*

| Veränderung der Thrombozytenzahl | Empfohlene Vorgehensweise |
|---|---|
| Erstmaliger Abfall auf < 25 x $10^9$/l<br>Wiederanstieg auf ≥ 25 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid und Melphalan auf der Dosisstufe -1 |
| Bei jedem weiteren Abfall unter 30 x $10^9$/l<br>Wiederanstieg auf ≥ 30 × $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren 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<br>Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x $10^9$/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich |
| Wiederanstieg auf ≥ 0,5 × $10^9$/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<br>Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren Dosisstufe einmal täglich. |

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

- Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer autologenStammzelltransplantation (ASZT)

Mit der Lenalidomid-Erhaltungstherapie soll nach adäquater hämatologischer Erholung im Anschluss an die ASZT bei Patienten ohne Nachweis einer Progression begonnen werden. Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC < 1,0 × $10^9$/l und/oderdie Zahl der Thrombozyten < 75 × $10^9$/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 ZyklenLenalidomid-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 nicht unterschreiten (an den Tagen 1-21 jedes 28- Tage-Zyklus) | |

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

• *Thrombozytopenie*

| Veränderung der Thrombozytenzahl | Empfohlene Vorgehensweise |
|---|---|
| Abfall auf < 30 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung |
| Wiederanstieg auf ≥ 30 x $10^9$/l | Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich |
| 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 nächstniedrigeren Dosisstufe einmal täglich |

• *Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie*

| Veränderung der ANC | Empfohlene Vorgehensweise[a] |
|---|---|
| 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 nächstniedrigeren Dosisstufe 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 nächstniedrigeren Dosisstufe einmal täglich. |

[a] Wenn bei einer beliebigen Dosisstufe Neutropenie als einzige Toxizität auftritt, kann nach Ermessen desArztes Granulozytenkolonie-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 × $10^9$/l und/oder die Zahl der Thrombozyten < 75 × $10^9$/l oder, abhängig von der Knochenmarksinfiltrationdurch Plasmazellen, die Zahl der Thrombozyten < 30 × $10^9$/l liegt.

*Empfohlene Dosierung*

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethasonbeträgt 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 täglichan den Tagen 1 bis 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.
Die verschreibenden Ärzte sollten unter Berücksichtigung des Zustands und des Krankheitsstatusdes Patienten sorgfältig abwägen, welche Dosis Dexamethason zu verwenden ist.

• *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<br>Wiederanstieg auf ≥ 30 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 |
| Bei jedem weiteren Abfall unter 30 × $10^9$/l<br>Wiederanstieg auf ≥ 30 × $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren Dosisstufe<br>(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<br>Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x $10^9$/l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich |
| Wiederanstieg auf ≥ 0,5 × $10^9$/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<br>Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung<br>Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächstniedrigeren Dosisstufe<br>(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 desArztes 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]<br>5 mg jeden zweiten Tag an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus |

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

- *Thrombozytopenie*

| Veränderung 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 × $10^9$/l und/oder dieThrombozytenzahl < 50 × $10^9$/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. Dieempfohlene 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*

| | |
|---|---|
| Initialdosis | 20 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 | 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 |

| 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 auf der nächstniedrigeren 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 nächstniedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3). Nicht unterDosisstufe -3 dosieren |

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

• *Thrombozytopenie*

• *Absolute Neutrophilenzahl (ANC) - Neutropenie*

| Veränderung der ANC | Empfohlene Vorgehensweise[a] |
|---|---|
| Abfall auf < 1,0 × $10^9$/l für mindestens 7 Tage oder<br>Abfall auf < 1,0 × $10^9$/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5 °C) oder<br>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 nächstniedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1) |
| Bei jedem weiteren Abfall unter 1,0 × $10^9$/l für mindestens 7 Tage oder<br>Abfall auf < 1,0 × $10^9$/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5 °C) oder<br>Abfall auf < 0,5 × $10^9$/l | Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung und Kontrolle des Differentialblutbildes mindestens alle 7 Tage |
| Wiederanstieg auf ≥ 1,0 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

*Mantelzell-Lymphom (MCL) oder* follikuläres Lymphom (FL)
*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) hydriertsein. Während des ersten Zyklus und wenn klinisch angezeigt 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 eineStufe 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 zuunterbrechen und eine laborchemische Kontrolle des Blutes wöchentlich oder wie klinisch
angezeigt 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 desbehandelnden Arztes. Wenn sich das TLS auf Grad 0 zurückgebildet hat, kann die
Lenalidomid-Behandlung nach dem Ermessen des behandelnden Arztes mit der nächstniedrigerenDosis 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-Behandlungvon 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 zuunterbrechen 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 wieder aufzunehmen. DiePatienten 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 dannauf der nächstniedrigeren 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 derLenalidomid-Behandlung erwogen werden. Bei Auftreten eines Angioödems, einer anaphylaktischen Reaktion, eines Hautausschlags des Grades 4, 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 systemischenSymptomen (DRESS) muss Lenalidomid abgesetzt werden und darf nach einer Beendigung aufgrund derartiger Reaktionen nicht erneut aufgenommen werden.

*Besondere Patientengruppen*
• Kinder und Jugendliche
Lenalidomid Piramal darf bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (sieheAbschnitt 5.1).

• Ältere Patienten
Zurzeit vorliegende pharmakokinetische Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Lenalidomidwurde 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 Nierenfunktionleiden, sollte die Dosis sorgfältig gewählt und die Nierenfunktion überwacht werden.

*Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind*
Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom ab 75 Jahren sollten sorgfältig untersuchtwerden, bevor eine Behandlung erwogen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten über 75 Jahren, die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason behandeltwerden, beträgt die Initialdosis 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 Prednisonbehandelt werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

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

Eine Lenalidomid-Kombinationstherapie wurde von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplemMyelom über 75 Jahren weniger gut vertragen als von jüngeren Patienten. Diese Patienten brachendie 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 denLenalidomid/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 imVergleich 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 keineDosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden zu Beginn der Therapie und während der gesamten Behandlungfolgende Dosisanpassungen empfohlen.
Es liegen keine Erfahrungen aus Phase-III-Studien bei terminaler Niereninsuffizienz (TNI)(CLcr < 30 ml/min, Dialysepflicht) vor.

*Multiples Myelom*

| Nierenfunktion (CLcr) | Dosisanpassung |
|---|---|
| Mäßige Niereninsuffizienz<br>(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg einmal täglich[1] |
| Schwere Niereninsuffizienz<br>(CLcr < 30 ml/min, nicht dialysepflichtig) | 7,5 mg einmal täglich[2]<br>15 mg jeden zweiten Tag |
| Terminale Niereninsuffizienz (TNI)<br>(CLcr < 30 ml/min, dialysepflichtig) | 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 verfügbar ist.

*Myelodysplastische Syndrome*

| Nierenfunktion (CLcr) | | Dosisanpassung |
|---|---|---|
| Mäßige Niereninsuffizienz<br>(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | Initialdosis | 5 mg einmal täglich<br>(an den Tagen 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) |
| | Dosisstufe -1* | 2,5 mg einmal täglich<br>(an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) |
| | Dosisstufe -2* | 2,5 mg jeden zweiten Tag<br>(an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen) |

| **Nierenfunktion (CLcr)** | | **Dosisanpassung** |
|---|---|---|
| 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)<br><br>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 (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich) | 7,5 mg einmal täglich[2]<br>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, nicht dialysepflichtig) | Keine Daten verfügbar[3] |
| Terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, dialysepflichtig) | Keine Daten verfügbar[3] |

[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 von10 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.
[3] Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder TNI waren von der Studie ausgeschlossen.

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 Piramal-Kapseln sollten an den vorgesehenen Behandlungstagen etwa zur gleichen Zeit oral eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden. Direkter Kontakt mit dem Pulver sollte vermieden werden, die Kapseln sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser, mit oder ohne Mahlzeit, geschluckt werden.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S (E 110), 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 verabreicht 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 bei Affen verursachten Fehlbildungen sind vergleichbar mit denen, die für Thalidomid beschrieben wurden (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 gebärfähige Frau 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 Piramal-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.

<u>Empfängnisverhütung</u>
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.

Schwangerschaftstests
Entsprechend der lokalen Vorgehensweise müssen bei gebärfähigen Frauen medizinisch überwachte Schwangerschaftstests mit einer minimalen Sensitivität von 25 mIE/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 an ihren Apotheker zurückzugeben.

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Lenalidomid und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung kein Blut spenden.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blister oder Kapseln Einweghandschuhe tragen.
Schwangere oder Frauen, die schwanger sein könnten, dürfen die Blister 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

Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 besondere 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 Lungenembolie) 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 niedrigerem Risiko für venöse Thromboembolie (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie) 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 Thromboembolie (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 Maßnahmenergriffen 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 z. B. eine Hormonersatztherapie, bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid mit Dexamethason erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Eine Hämoglobin-Konzentration von mehr als 12 g/dl sollte zum Absetzen der erythropoesestimulierenden Substanzen führen.

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

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

*Pulmonale Hypertonie*
Bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, wurden Fälle von pulmonaler Hypertonie, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Die Patienten sollten vor Beginn und während der Behandlung mit Lenalidomid auf Anzeichen und Symptome einer zugrunde liegenden kardiopulmonalen Erkrankung 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 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). Bei 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 CALGB100104 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.

• <u>Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und die mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt wurden</u>
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 %).

• <u>Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden</u>
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 %).

• <u>Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt wurden</u>
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 mitmultiplem 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 tödlicher 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. In seltenen

•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 (Progression of Disease, PD) 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 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).

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 Melphalanin 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 Thalidomidin 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 Lenalidomidin 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. Obwohl 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 Inzidenzrate 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.

Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid bei einem mit Del (5q) und komplexer Zytogenetik assoziierten MDS 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 einer 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 denTP53-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.

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 Parameter 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.

*Infektion 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), und es 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 usw.) 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 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 angewiesen 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 Kernspintomografie 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.

*Sonstige Bestandteile*
Lenalidomid Piramal -Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lenalidomid Piramal nicht einnehmen.

Lenalidomid Piramal enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 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 dies lediglich auf der additiven Wirkung. Insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung ist daher eine verstärkte klinische und laborchemische Überwachung angezeigt.

Dexamethason

Die gleichzeitige Verabreichung einer oder mehrerer Dosen Dexamethason (40 mg 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, aber kein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Dosen des starken P-gp-Inhibitors Chinidin (600 mg zweimal täglich) oder des moderaten P-gp-Inhibitors/-Substrats Temsirolimus (25 mg) hat keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Lenalidomid (25 mg). Die gleichzeitige Einnahme von Lenalidomid (25 mg) verändert nicht die Pharmakokinetik von Temsirolimus.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

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

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

Fertilität
Eine Fertilitätsstudie an Ratten mit Lenalidomid-Dosen bis zu 500 mg/kg (etwa das 200- bis 500-Fache der Dosis für Menschen von 25 mg bzw. 10 mg, bezogen auf die Körperoberfläche) ergab keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität und keine Toxizität für die Muttertiere.

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

Lenalidomid hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Zusammenhang mit der Anwendung von Lenalidomid wurde über Ermüdung, 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 im Zeitraum mit der Erhaltungstherapie. Eine zweite Analyse, die Ereignisse identifizierte, die nach Beginn der Erhaltungstherapie auftraten, deutet darauf hin, dass die in Tabelle 1 aufgeführten Häufigkeiten möglicherweise höher sind als während des Zeitraums mit der Erhaltungstherapie tatsächlich beobachtet. In der Studie IFM2005-02 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 IFM2005-02 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 CALGB100104 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 %]), Ermüdung (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 (5,0 %).

Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason häufiger beobachtet wurden als unter Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, waren: Ermüdung (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 werden*

Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Rd und Rd18) häufiger (≥ 5 %) als unter Melphalan, Prednison und Thalidomid (MPT) beobachtet wurden, waren:
• Pneumonie (9,8 %)
• Nierenversagen (auch akutes) (6,3 %)

Die Nebenwirkungen, die unter Rd oder Rd18 häufiger als unter MPT beobachtet wurden, waren: Diarrhoe (45,5 %), Ermüdung (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 werden*
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 placebokontrollierten Phase-III-Studien wurden 353 Patienten mit multiplem Myelom mit einer Kombination aus Lenalidomid/Dexamethason und 351 Patienten mit einer Kombination aus Placebo/Dexamethason behandelt.

Die schwersten Nebenwirkungen, die unter der Kombination Lenalidomid/Dexamethason häufiger als unter der Kombination Placebo/Dexamethason beobachtet wurden, waren:
• Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) (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 Ermüdung (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 meisten Nebenwirkungen traten tendenziell in den ersten 16 Wochen der Behandlung mit Lenalidomid auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren:
• Venöse Thromboembolie (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) (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 %), Übelkeit (19,6 %), Juckreiz (25,4 %), Hautausschlag (18,1 %), Ermüdung (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 %), Ermüdung (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-III-Studie (NHL-007). Außerdem wurden Nebenwirkungen aus der unterstützenden Studie NHL-008 in die 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 Studie NHL-007 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 Ermüdung (21,9 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen
Die beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet. 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 Behandlungsdauerbis 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<br>Pneumonie[◊,a], Infektion der oberen Atemwege, neutropenische Infektion, Bronchitis[◊], Influenza[◊], Gastroenteritis[◊], Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis<br><br>Häufig<br>Infektion[◊], Harnwegsinfektion[◊,*], Infektion der unteren Atemwege, Lungeninfektion[◊] | Sehr häufig<br>Pneumonie[◊,a], neutropenische Infektion<br><br>Häufig<br>Sepsis[◊,b], Bakteriämie, Lungeninfektion[◊], Infektion der unteren Atemwege bakterielle, Bronchitis[◊], Influenza[◊], Gastroenteritis[◊], Herpes zoster[◊], Infektion[◊] |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Häufig<br>Myelodysplastisches Syndrom[◊,*] | |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Sehr häufig<br>Neutropenie[^,◊], febrile Neutropenie[^,◊], Thrombozytopenie[^,◊], Anämie, Leukopenie[◊], Lymphopenie | Sehr häufig<br>Neutropenie[^,◊], febrile Neutropenie[^,◊], Thrombozytopenie[^,◊], Anämie, Leukopenie[◊], Lymphopenie<br><br>Häufig<br>Panzytopenie[◊], |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig<br>Hypokaliämie | Häufig<br>Hypokaliämie, Dehydratation |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig<br>Parästhesie<br><br>Häufig<br>Periphere Neuropathie[c] | Häufig<br>Kopfschmerzen |
| **Gefäßerkrankungen** | Häufig<br>Lungenembolie[◊,*] | Häufig<br>Tiefe Venenthrombose[^,◊,d] |

| | | |
|---|---|---|
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Sehr häufig<br>Husten<br><br>Häufig<br>Dyspnoe◊, Rhinorrhö | Häufig<br>Dyspnoe◊ |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig<br>Diarrhoe, Obstipation, Bauchschmerzen, Nausea<br><br>Häufig<br>Erbrechen, Oberbauchschmerzen | Häufig<br>Diarrhoe, Erbrechen, Nausea |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Abnormale Leberfunktionstests | Häufig<br>Abnormale Leberfunktionstests |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig<br>Hautausschlag, trockene Haut | Häufig<br>Hautausschlag, Juckreiz |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Muskelspasmen<br><br>Häufig<br>Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig<br>Ermüdung, Asthenie, Pyrexie, | Häufig<br>Ermüdung, 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 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<br>Pneumonie[◊,◊◊], Infektion der oberen Atemwege[◊], bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Nasopharyngitis, Pharyngitis, Bronchitis[◊], Rhinitis<br><br>Häufig<br>Sepsis[◊,◊◊], Lungeninfektion[◊◊], Harnwegsinfektion[◊◊], Sinusitis[◊] | Häufig<br>Pneumonie[◊,◊◊], bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)[◊], Zellulitis[◊], Sepsis[◊,◊◊], Lungeninfektion[◊◊], Bronchitis[◊], Atemwegsinfektion[◊◊], Harnwegsinfektion[◊◊], infektiöse Enterokolitis |
| **Gutartige, bösartige undunspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Gelegentlich<br>Basalzellkarzinom[^,◊], Plattenepithelkarzinom der Haut[^,◊,**] | Häufig<br>Akute myeloische Leukämie[◊], myelodysplastisches Syndrom[◊], Plattenepithelkarzinom der Haut[^,◊,**]<br><br>Gelegentlich<br>Akute T-Zell-Leukämie[◊], Basalzellkarzinom[^,◊],Tumorlysesyndrom |
| **Erkrankungen des Blutesund des Lymphsystems** | Sehr häufig<br>Neutropenie[^,◊,◊◊], Thrombozytopenie[^,◊,◊◊], Anämie[◊], hämorrhagische Erkrankung[^], Leukopenie, Lymphopenie<br><br>Häufig<br>Febrile Neutropenie[^,◊], Panzytopenie[◊]<br><br>Gelegentlich<br>Hämolyse, autoimmunhämolytische Anämie, hämolytische Anämie | Sehr häufig Neutropenie[^,◊,◊◊], Thrombozytopenie[^,◊,◊◊],Anämie[◊], Leukopenie, Lymphopenie<br><br>Häufig<br>Febrile Neutropenie[^,◊], Panzytopenie[◊], hämolytische Anämie<br><br>Gelegentlich<br>Hyperkoagulation, Koagulopathie |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | Gelegentlich<br>Überempfindlichkeit[^] | |
| **Endokrine Erkrankungen** | Häufig<br>Hypothyreose | |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig<br>Hypokaliämie◊,◊◊, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypokalzämie◊, Hyponatriämie◊, Dehydrierung◊◊, Appetitlosigkeit◊◊, Gewichtsabnahme<br><br>Häufig<br>Hypomagnesiämie, Hyperurikämie, Hyperkalzämie+ | Häufig Hypokaliämie◊,◊◊, Hyperglykämie, Hypokalzämie◊, Diabetes mellitus◊, Hypophosphatämie, Hyponatriämie◊, Hyperurikämie, Gicht,Dehydrierung◊◊, Appetitlosigkeit◊◊, Gewichtsabnahme |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Sehr häufig<br>Depression, Schlaflosigkeit<br><br>Gelegentlich<br>Verlust der Libido | Häufig Depression, Schlaflosigkeit |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig<br>Periphere Neuropathien◊◊, Parästhesie, Schwindel◊◊, Tremor, Dysgeusie, Kopfschmerzen<br><br>Häufig<br>Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Synkope◊◊, Neuralgie, Dysästhesie | Sehr häufig Periphere Neuropathien◊◊<br><br>Häufig Schlaganfall◊, Schwindel◊◊, Synkope◊◊,Neuralgie<br><br>Gelegentlich Intrakranielle Blutung^,transitorische ischämische Attacke, zerebrale Ischämie |
| **Augenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Katarakte, Verschwommenes Sehen<br><br>Häufig<br>Reduzierte Sehschärfe | Häufig Katarakt<br><br>GelegentlichErblindung |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | Häufig<br>Taubheit (einschließlich Hypakusis), Tinnitus | |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Herzerkrankungen** | Häufig<br>Vorhofflimmern[◊,◊◊], Bradykardie<br><br>Gelegentlich<br>Arrhythmie, QT-Zeit-Verlängerung, Vorhofflattern, ventrikuläre Extrasystolen | Häufig Myokardinfarkt (auch akut)[^,◊], Vorhofflimmern[◊,◊◊], kongestive Herzinsuffizienz[◊], Tachykardie, Herzinsuffizienz[◊,◊◊], Myokardischämie[◊] |
| **Gefäßerkrankungen** | Sehr häufig<br>Venöse Thromboembolien^, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie[^,◊,◊◊], Hypotonie[◊◊]<br><br>Häufig<br>Hypertonie, Ekchymosen^ | Sehr häufigVenöse Thromboembolien^, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie[^,◊,◊◊]<br><br>Häufig<br>Vaskulitis, Hypotonie[◊◊],Hypertonie<br><br>Gelegentlich Ischämie, periphere Ischämie, intrakraniellevenöse Sinusthrombose |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Sehr häufig<br>Dyspnoe[◊,◊◊], Epistaxis^, Husten<br><br>Häufig<br>Dysphonie | Häufig Atemnotsyndrom[◊], Dyspnoe[◊,◊◊], pleuritische Schmerzen[◊◊], Hypoxie[◊◊] |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig<br>Diarrhoe[◊,◊◊], Obstipation[◊], Bauchschmerzen[◊◊], Nausea, Erbrechen[◊◊], Dyspepsie, Mundtrockenheit, Stomatitis<br><br>Häufig<br>Gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen, Hämorrhoidalblutung, peptische Ulkusblutungen und Zahnfleischbluten)[^,◊◊], Dysphagie<br><br>Gelegentlich<br>Colitis, Typhlitis | Häufig Gastrointestinale Blutung[^,◊,◊◊], Dünndarmobstruktion[◊◊], Diarrhoe[◊◊], Obstipation[◊], Bauchschmerzen[◊◊], Nausea, Erbrechen[◊◊] |
| **Leber- und** | Sehr häufig | Häufig |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Gallenerkrankungen** | Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht<br><br>Häufig<br>Leberzellschädigung◊◊, abnormale Leberfunktionstests◊, Hyperbilirubinämie<br><br>Gelegentlich<br>Leberinsuffizienz^ | Cholestase◊, Hepatotoxizität, Leberzellschädigung◊◊, Alanin-Aminotransferase erhöht, abnormale Leberfunktionstests◊<br><br>Gelegentlich<br>Leberinsuffizienz^ |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig<br>Hautausschläge◊◊, Juckreiz<br><br>Häufig<br>Urtikaria, vermehrtes Schwitzen, trockene Haut, Hyperpigmentierung der Haut, Ekzem, Erythem<br><br>Gelegentlich<br>Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen◊◊, Hautverfärbung, Lichtempfindlichkeitsreaktion | Häufig Hautausschläge◊◊<br><br>Gelegentlich<br>Arzneimittelexanthemmit Eosinophilie und systemischen Symptomen◊◊ |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Muskelschwäche◊◊, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen◊, Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen◊,◊◊), Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Arthralgie◊<br><br>Häufig<br>Gelenkschwellung | Häufig Muskelschwäche◊◊, Knochenschmerzen◊, Schmerzen und Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes (einschließlich Rückenschmerzen◊,◊◊)<br><br>Gelegentlich<br>Gelenkschwellung |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | Sehr häufig<br>Nierenversagen (auch akutes)◊,◊◊ | Gelegentlich<br>Renale Tubulusnekrose |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| | Häufig<br>Hämaturie^, Harnverhalt, Harninkontinenz<br><br>Gelegentlich<br>Erworbenes Fanconi-Syndrom | |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | Häufig<br>Erektile Dysfunktion | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig<br>Ermüdung◊,◊◊, Ödeme (einschließlich periphere Ödeme), Fieber◊,◊◊, Asthenie, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen und Rigor)<br><br>Häufig<br>Brustschmerzen◊,◊◊, Lethargie | Sehr häufig<br>Ermüdung◊,◊◊<br><br>Häufig Peripheres Ödem, Fieber◊,◊◊, Asthenie |
| **Untersuchungen** | Sehr häufig<br>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht<br><br>Häufig<br>C-reaktives Protein erhöht | |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | Häufig<br>Sturz, Prellung^ | |

◊◊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<br>Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)◊ | Sehr häufig<br>Pneumonie◊<br><br>Häufig<br>Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistischer Infektionen)◊, Bronchitis |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Sehr häufig<br>Thrombozytopenie^,◊, Neutropenie^,◊, Leukopenie | Sehr häufig<br>Thrombozytopenie^,◊, Neutropenie^,◊, Leukopenie<br><br>Häufig<br>Febrile Neutropenie^,◊ |
| **Endokrine Erkrankungen** | Sehr häufig<br>Hypothyreose | |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig<br>Appetitlosigkeit<br><br>Häufig<br>Eisenüberladung, Gewichtsverlust | Häufig<br>Hyperglykämie◊, Appetitlosigkeit |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | Häufig<br>Veränderte Stimmungslage◊,~ |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig<br>Schwindel, Kopfschmerzen<br><br>Häufig<br>Parästhesie | |
| **Herzerkrankungen** | | Häufig<br>Akuter Myokardinfarkt^,◊, Vorhofflimmern◊, Herzinsuffizienz◊ |
| **Gefäßerkrankungen** | Häufig<br>Hypertonie, Hämatom | Häufig<br>Venöse Thromboembolien, vorwiegend tiefe Venenthrombose und Lungenembolie^,◊ |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Sehr häufig<br>Nasenbluten^ | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig<br>Diarrhoe◊, Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen), Nausea, Erbrechen, Obstipation<br><br>Häufig<br>Mundtrockenheit, Dyspepsie | Häufig<br>Diarrhoe◊, Nausea, Zahnschmerzen |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | Häufig<br>Abnormale Leberfunktionstests | Häufig<br>Abnormale Leberfunktionstests |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig<br>Hautausschläge, trockene Haut, Juckreiz | Häufig<br>Hautausschlag, Juckreiz |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen◊ und Schmerzen in den Extremitäten), Arthralgie, Myalgie | Häufig<br>Rückenschmerzen◊ |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | Häufig<br>Nierenversagen◊ |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig<br>Ermüdung, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber, Husten, Pharyngitis, Myalgie, muskuloskelettale Schmerzen, Kopfschmerzen) | Häufig<br>Fieber |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | Häufig<br>Sturz |

^ siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

~ Veränderte Stimmung wurde als ein häufiges schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei myelodysplastischen Syndromen in der Phase-III-Studie gemeldet; das Ereignis wurde nicht als unerwünschtes Ereignis von Grad 3 oder Grad 4 gemeldet

Algorithmus, der für den Einschluss in die Fachinformation angewendet wurde: Alle mit dem Algorithmus für die Phase-3-Studie erfassten Nebenwirkungen sind in die Fachinformation für die EU 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 Fachinformation für die EU aufgenommen, mit der es in der Phase-2-Studie aufgetreten war.

# Für myelodysplastische Syndrome angewendeter Algorithmus:

• Phase-3-Studie bei myelodysplastischen Syndromen (doppelblinde Sicherheitspopulation, Unterschied zwischen Lenalidomid 5/10 mg und Placebo nach initialem Dosierungsschema, bei mindestens 2 Studienteilnehmern auftretend)

o Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 5 % der Patienten unter Lenalidomid und mindestens 2 % Differenz im prozentualen Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo

o 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

o Alle unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei 1 % der Patienten unter Lenalidomid und mindestens 1 % Differenz im prozentualen Anteil zwischen Lenalidomid und Placebo

• Myelodysplastische Syndrome in der Phase-II-Studie

o Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 5 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten

o Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4 bei 1 % der mit Lenalidomid behandelten Patienten

o 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<br>Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)◊, Nasopharyngitis, Pneumonie◊<br><br>Häufig<br>Sinusitis | Häufig<br>Bakterielle, virale und Pilzinfektionen (einschließlich opportunistische Infektionen)◊, Pneumonie◊ |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Häufig<br>Tumor-Flare-Reaktion | Häufig<br>Tumor-Flare-Reaktion, Plattenepithelkarzinom der Haut^,◊, Basalzellkarzinom^,◊ |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Sehr häufig<br>Thrombozytopenie^, Neutropenie^,◊, Leukopenie◊, Anämie◊<br><br>Häufig<br>Febrile Neutropenie^,◊ | Sehr häufig<br>Thrombozytopenie^, Neutropenie^,◊, Anämie◊<br><br>Häufig<br>Febrile Neutropenie^,◊, Leukopenie◊ |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig<br>Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Hypokaliämie<br><br>Häufig<br>Dehydratation◊ | Häufig<br>Dehydrierung◊, Hyponatriämie, Hypokalzämie |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Häufig<br>Schlaflosigkeit | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Häufig<br>Dysgeusie, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie | Häufig<br>Periphere sensorische Neuropathie, Lethargie |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | Häufig<br>Schwindel | |
| **Herzerkrankungen** | | Häufig<br>Myokardinfarkt (einschließlich akut)^,◊,Herzinsuffizienz◊ |
| **Gefäßerkrankungen** | Häufig<br>Hypotonie◊ | Häufig<br>Tiefe Venenthrombose◊, Lungenembolie^,◊, Hypotonie◊ |
| **Erkrankungen der** | Sehr häufig | Häufig |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Dyspnoe◊ | Dyspnoe◊ |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig<br>Diarrhoe◊, Nausea◊, Erbrechen◊, Obstipation<br><br>Häufig<br>Bauchschmerzen◊ | Häufig<br>Diarrhoe◊, Bauchschmerzen◊, Obstipation |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig<br>Hautausschläge (einschließlich allergische Dermatitis), Juckreiz<br><br>Häufig<br>Nächtliche Schweißausbrüche, trockene Haut | Häufig<br>Hautausschläge |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen<br><br>Häufig<br>Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche◊ | Häufig<br>Rückenschmerzen, Muskelschwäche◊, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | Häufig<br>Nierenversagen◊ |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig<br>Ermüdung, Asthenie◊, periphere Ödeme, grippeähnliche Erkrankungen (einschließlich Fieber◊, Husten)<br><br>Häufig<br>Schüttelfrost | Häufig<br>Fieber◊, Asthenie◊, Ermüdung |

^ 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

o 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

o 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

o 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

o Alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse bei ≥ 5 % der behandelten Patienten
o Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von Grad 3 oder Grad 4, die bei mindestens 2 Patienten berichtet wurden
o 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<br>Infektion der oberen Atemwege<br><br>Häufig<br>Pneumonie◊, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Harnwegsinfektion | Häufig<br>Pneumonie◊, Sepsis◊, Lungeninfektion, Bronchitis, Gastroenteritis, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Zellulitis◊ |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Sehr häufig<br>Tumor-Flare-Reaktion^<br><br>Häufig<br>Plattenepithelkarzinom der Haut◊,^,+ | Häufig<br>Basalzellkarzinom^,◊ |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Sehr häufig<br>Neutropenie^,◊, Anämie◊, Thrombozytopenie^, Leukopenie**, Lymphopenie*** | Sehr häufig<br>Neutropenie^,◊<br><br>Häufig<br>Anämie◊, Thrombozytopenie^, Febrile Neutropenie◊, Panzytopenie, Leukopenie**, Lymphopenie*** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig<br>Appetitlosigkeit, Hypokaliämie<br><br>Häufig<br>Hypophosphatämie, Dehydrierung | Häufig<br>Dehydrierung, Hyperkalzämie◊, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Häufig<br>Depression, Schlaflosigkeit | |

| | | |
|---|---|---|
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig<br>Schwindel, Kopfschmerzen<br><br>Häufig<br>Periphere sensorische Neuropathie,<br>Dysgeusie | Häufig<br>Synkope |
| **Herzerkrankungen** | Gelegentlich<br>Arrhythmie◊ | |
| **Gefäßerkrankungen** | Häufig<br>Hypotonie | Häufig<br>Lungenembolie^,◊, Hypotonie |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Sehr häufig<br>Dyspnoe◊, Husten,<br>Häufig<br>Oropharyngeale Schmerzen, Dysphonie | Häufig<br>Dyspnoe◊ |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig<br>Bauchschmerzen◊, Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie<br><br>Häufig<br>Oberbauchschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit | Häufig<br>Bauchschmerzen◊, Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig<br>Hautausschlag*, Pruritus<br><br>Häufig<br>Trockene Haut, nächtliche Schweißausbrüche, Erythem | Häufig<br>Hautausschlag*, Pruritus |

| | | |
|---|---|---|
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Sehr häufig<br>Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Arthralgie<br><br>Häufig<br>Schmerzen in einer Extremität, Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen | Häufig<br>Muskelschwäche, Nackenschmerzen |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | Häufig<br>Akute Nierenschädigung◊ |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig<br>Fieber, Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem<br><br>Häufig<br>Unwohlsein, Schüttelfrost | Häufig<br>Ermüdung, Asthenie |
| **Untersuchungen** | Sehr häufig<br>Alaninaminotransferase erhöht<br><br>Häufig<br>Gewicht erniedrigt,<br>Bilirubin im Blut erhöht | |

^ siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Für das follikuläre Lymphom angewendeter Algorithmus:
Kontrollierte Phase-3-Studie:
o 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 - (Sicherheitspopulation)
o 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 - (Sicherheitspopulation)
o 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 - (Sicherheitspopulation)
FL, einarmige Phase-III-Studie:
o NHL-008 Nebenwirkungen - Alle behandlungsbedingten UE bei > 5,0 % der Studienteilnehmer
o NHL-008 Nebenwirkungen Gr. 3/4 - Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4, die von ≥ 1,0 % der Studienteilnehmerberichtet wurden.
o 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 unerwünschte Arzneimittelwirkungen
* Hautausschlag umfasst den PT 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<br>Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus-Infektionen | Nicht bekannt<br>Virusinfektionen, einschließlich Reaktivierung von Herpes-Zoster- und Hepatitis-B-Virus-Infektionen |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | Selten<br>Tumorlysesyndrom |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Nicht bekannt<br>Erworbene Hämophilie | |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | Selten<br>Anaphylaktische Reaktion^<br><br>Nicht bekannt<br>Abstoßung eines transplantierten soliden Organs | Selten<br>Anaphylaktische Reaktion^ |
| **Endokrine Erkrankungen** | Häufig<br>Hyperthyreose | |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | GelegentlichPulmonale Hypertonie | Selten<br>Pulmonale Hypertonie<br><br>Nicht bekannt<br>Interstitielle Pneumonitis |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | Nicht bekannt<br>Pankreatitis, gastrointestinale Perforation (einschließlich Divertikel-, Dünndarm- und Dickdarmperforationen)^ |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | Nicht bekannt<br>Akute Leberinsuffizienz^, toxische Hepatitis^, zytolytische Hepatitis^, cholestatische Hepatitis^, gemischte zytolytische/cholestatische Hepatitis^ | Nicht bekannt<br>Akute Leberinsuffizienz^, toxische Hepatitis^ |
| **Erkrankungen der Haut und des** | | Gelegentlich<br>Angioödem |

| Systemorganklasse/Bevorzugte Bezeichnung | Alle Nebenwirkungen/Häufigkeit | Grad 3/4-Nebenwirkungen/Häufigkeit |
|---|---|---|
| **Unterhautzellgewebes** | | <u>Selten</u><br>Stevens-Johnson-Syndrom^,<br>toxische epidermale Nekrolyse^<br><br><u>Nicht bekannt</u><br>Leukozytoklastische Vaskulitis,<br>Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen^ |

^ siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>
*<u>Teratogenität</u>*
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.

*<u>Neutropenie und Thrombozytopenie</u>*
• <u>Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nach einer ASZT eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie erhalten haben</u>
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).

• <u>Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und die mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason behandelt werden</u>
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 vergleich barhäufig 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 die mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason behandelt werden
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 %).

• Neu diagnostiziertes multiples Myelom: Patienten, die nicht transplantierbar sind und die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison behandelt werden
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 (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)

•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 Lungenembolien 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 Abschnitt4.4). 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 Abschnitt4.4).

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.

Gelborange S (E110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine spezifischen Erfahrungen über das Vorgehen bei einer Überdosierung mit Lenalidomid vor, obwohl in Dosisfindungsstudien einige Patienten Dosierungen von bis zu 150 mg ausgesetzt waren, einige bis zu 400 mg. 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.

Konkret 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 Killerzellen (NK) vermittelte Immunabwehr und erhöht die Anzahl von NK-, T- und NKT-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-III-Studien an Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom und in zwei Phase-III-Studien an Patienten mit rezidiviertem refraktärem multiplem Myelom, sowie in einer Phase-III-Studie und einer Phase-II-Studie bei myelodysplastischen Syndromen und in einer Phase 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 demografischen 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 bezüglich 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 Prüfarzt 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 | |
| **Nachbeobachtung** | | |
| 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 (Not Estimable); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival);
[a] Der Median basiert auf der Kaplan-Meier-Schätzung.
[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] Mediane Nachbeobachtung 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-Therapiewechseln. Die Behandlung im Lenalidomid-Arm wurde als proaktive Sicherheitsmaßnahme eingestellt, nachdem eine 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-Stichtags 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 bezüglich 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 bezüglich 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.

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

Die Studie SWOG S0777 bewertete die zusätzliche Anwendung von Bortezomib zu einer Basisbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason, als initialer Behandlung, gefolgt von einer kontinuierlichen Rd-Behandlung bis zur Krankheitsprogression bei Patienten mit nicht vorbehandeltem multiplem Myelom, die entweder nicht transplantierbar sind oderdie 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/m$^2$ 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 demografischen 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 × 8) (N = 263)** | **Rd (4-wöchige Zyklen × 6) (N = 260)** |
| **IRAC-Beurteilung des PFS (Monate)** | | |
| Mediane[a] PFS-Zeit, Monate | **41,7** (33,1, 51,5) | **29,7** (24,2, 37,8) |
| HR [95-%-KI][c]; p-Wert[d] | **0,76** (0,62, 0,94); 0,010 | |
| **Gesamtüberleben (Monate)** | | |
| Mediane[a] OS-Zeit, Monate | **89,1** (76,1, NE) | **67,2** (58,4, 90,8) |
| HR [95-%-KI][c]; p-Wert[d] | **0,76** (0,56, 0,94); 0,013 | |
| **Ansprechen - n (%)** | | |
| Gesamtansprechen: CR, VGPR oder | 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 (NotEstimable); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival).

[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 Phase-III-Studie (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 dosiertes Aspirin).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (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 demografischen 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 % der gesamten Studienpopulation 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 OS mit Daten-Stichtag vom 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 Prüfarzt 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-%-KI)[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 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nachbeobachtung (Monate) | | | |
| Median[f] (min, max): alle Patienten | 40,8 (0,0, 65,9) | 40,1 (0,4, 65,7) | 38,7 (0,0, 64,2) |
| **Myelom-Ansprechen[g] n (%)** | | | |
| CR | 81 (15,1) | 77 (14,2) | 51 (9,3) |
| VGPR | 152 (28,4) | 154 (28,5) | 103 (18,8) |
| PR | 169 (31,6) | 166 (30,7) | 187 (34,2) |
| Gesamtansprechen: CR, VGPR oder PR | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| **Dauer des Ansprechens - (Monate)[h]** | | | |
| Median[a] (95-%-KI)[b] | 35,0 (27,9, 43,4) | 22,1 (20,3, 24,0) | 22,3 (20,2, 24,9) |

AMT = Antimyelomtherapie; CR = komplette Remission (Complete Response); d = niedrig dosiertes Dexamethason; HR = Hazard Ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; KI = Konfidenzintervall; M = Melphalan; Max = Maximum; Min= Minimum; NE = nicht abschätzbar (Not Estimable); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); 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 (Standard Error); T = Thalidomid; VGPR = sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); vs. =versus.

[a] Der Median basiert auf der Kaplan-Meier-Schätzung.

[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 nicht transplantierbaren Patienten</u>

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, 3-armigen Phase-III-Studie (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 mit der Kombination Melphalan plus Prednison über maximal 9 Zyklen verglichen. 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.

In dieser Studie wurde 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 untersucht. 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 demografischen 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 die mediane Nachbeobachtung 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 Prüfarzt 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 | | |
| Nachbeobachtung (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 Prüfarzt 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) | 24 (15,8) | 31 (20,3) | 63 (40,9) |
| Ansprechen nicht beurteilbar (NE) | 8 (5,3) | 4 (2,6) | 7 (4,5) |
| **Vom Prüfarzt beurteilte Ansprechdauer (CR+PR) –** | | | |

| | **MPR+R (N = 152)** | **MPR+p (N = 153)** | **MPp +p (N = 154)** |
|---|---|---|---|
| **(Monate)** | | | |
| Median[a] (95-%-KI) | 26,5 (19,4, 35,8) | 12,1 (11,2, 13,9) | 12,0 (9,4, 14,5) |

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission (Complete Remission); HR = Hazard Ratio; NE =nicht abschätzbar (Not Estimable); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); p = Placebo; P = Prednison; PD = Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PR = partielle Remission; R = Lenalidomid; SD = Stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR = sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).
[a] Der Median basiert auf der Kaplan-Meier-Schätzung
[¤] PFS2 (ein explorativer Endpunkt) war für alle Patienten (ITT) definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der Drittlinien-Antimyelomtherapie (AMT) oder Tod für alle randomisierten Patienten

*Unterstützende Studien zu neu diagnostiziertem multiplem Myelom*
Eine unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie (ECOG E4A03) wurde bei 445 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom durchgeführt; 222 Patienten wurden in den Arm Lenalidomid/niedrig dosiertes Dexamethason und 223 in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/Dexamethason in Standarddosierung randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus Dexamethason 40 mg/Tag an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 alle 28 Tage für die ersten vier Zyklen. Patienten, die in den Arm Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason randomisiert wurden, erhielten Lenalidomid 25 mg/Tag an den Tagen 1 bis 21 alle 28 Tage plus niedrigdosiertes 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 post-hoc-Analyse wurde in der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom über eine mediane Nachbeobachtung 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 zunehmender Nachbeobachtung 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 Phase-III-Vergleichsstudien (MM-009 und MM-010), vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom erhielten 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 bis12 und 17 bis 20 ein. In den 28-Tage-Zyklen nach den ersten 4 Zyklen der Therapie wurde die Dexamethason-Dosis auf 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 4 reduziert. In beiden Studien war die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortzusetzen. Dosisanpassungen auf Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden waren in beiden Studienerlaubt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war in beiden Studien die Zeit bis zur Progression (TTP). 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) bewertet.

In beiden Studien waren zu Studienbeginn die demografischen 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 ECOG-Performancestatus 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 die verlängerte Nachbeobachtung mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 130,7 Wochen durchgeführt. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalysen für die Nachbeobachtung zusammengefasst – die StudienMM-009 und MM-010 wurden dabei gepoolt.

In dieser gepoolten Analyse der verlängerten Nachbeobachtung 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 der verlängerten Nachbeobachtung 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 = 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 Ereignis** | | | **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<br>Median [95-%-KI], Wochen<br>1-Jahres-Gesamtüberlebensrate | 164,3<br>[145,1, 192,6]<br>82 % | 136,4<br>[113,1, 161,7]<br>75 % | 0,833 [0,687, 1,009]<br>p = 0,045 |
| **Ansprechrate** | | | **Odds Ratio [95-%-KI], p-Wert**[b] |
| Gesamtansprechen [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 |
| Komplette Remission [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

[a] Zweiseitiger 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 weiter unten zusammengestellt.

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

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

KI = Konfidenzintervall; CRR = komplette Ansprechrate (*Complete Response Rate*); CR = komplette Remission (*Complete Response*); CRu = unbestätigte komplette Remission; DMC =Datenüberwachungsausschuss (*Data Monitoring Committee*); ITT = Intent-to-treat-Kollektiv; HR = Hazard Ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*; NZ = nicht zutreffend; ORR =

Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*); PD = Progression der Erkrankung (*Progressive Disease*); PFS =Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); PR = partielle Remission (*Partial Response*); SCT = Stammzellentransplantation (*Stem Cell Transplantation*); SD = stabile Erkrankung (*Stable Disease*); SE = Standardfehler (*Standard Error*).
[a] Der Median basierte auf der KM Schätzung.
[b] Der Bereich wurde als 95 % KI über die mediane Überlebensdauer berechnet.
[c] Der Mittelwert und der Medianwert sind univariate statistische Größen ohne Anpassung durch Zensur.
[d] Die Stratifizierungsvariablen umfassten die Zeit von der Diagnose bis zur ersten Dosis (< 3 Jahre und ≥ 3 Jahre), die Zeit von der letzten vorausgegangenen systemischen Anti-Lymphom-Behandlung bis zur ersten Dosis (< 6 Monate und ≥ 6 Monate), vor SCT (ja oder nein), und MIPI bei 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-III-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/m$^2$ 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 demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsmerkmale waren in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die primäre Zielsetzung der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit zwischen der Kombination Lenalidomid plus Rituximabund 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, jedoch ohne Positronenemissionstomografie (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), CR-Rate und Ansprechdauer (DoR) gemäß IWG 2007 ohne PET und 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-%-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)** | | |
| Medianes PFSa (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 Ansprechen[d] (CR +PR), n (%)** (IRC, 2007 IWGRC) 95-%-KI[f] | 118 (80,3) (72,9, 86,4) | 82 (55,4) (47,0, 63,6) |
| **Vollständiges Ansprechen[d], n (%)** (IRC, 2007 IWGRC) | 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 2 Jahren % | 139 (94,8) (89,5, 97,5) | 127 (85,8) (78,5, 90,7) |
| HR (95-%-KI) | 0,45 (0,22, 0,92)[b] | |
| **Nachbeobachtung** | | |
| Mediane Nachbeobachtungsdauer (min, max) (Monate) | 29,2 (0,5, 50,9) | 27,9 (0,6, 50,9) |

[a] Median-Schätzung der Kaplan-Meier-Analyse
[b] 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 einer medianen Nachbeobachtung von 28,6 Monaten traten im R2-Arm 11 Todesfälle und im Kontrollarm 24 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. Patienten, die bis zum Ende des Induktionsbehandlungszeitraums 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 des Induktionsbehandlungszeitraums 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/m$^2$ 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 den einarmigen Induktionsbehandlungszeitraum konzentriert. Die Wirksamkeitsbeurteilungen basieren auf der ORR mit dem besten Ansprechen als primärem Endpunkt, unter Verwendung einer Abwandlung der IWG-Ansprechkriterien von 1999 (IWGRC). Die sekundäre Zielsetzung war die Bewertung anderer Wirksamkeitsparameter wie DoR.

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

| | Alle Studienteilnehmer | | | Studienteilnehmer mit FL | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Gesamt<br>N = 187 [a] | Rituximab refraktär: Ja<br>N = 77 | Rituximab refraktär: Nein<br>N = 110 | Gesamt<br>N = 148 | Rituximab refraktär: Ja<br>N = 60 | Rituximab refraktär: Nein<br>N = 88 |
| 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 Responder** | **N = 127** | **N = 45** | **N = 82** | **N = 104** | **N = 35** | **N = 69** |
| **% 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 (Duration of Response); FL = follikuläres Lymphom
a Die primäre Analysepopulation für diese Studie ist die für die Wirksamkeit der Induktion auswertbare (Induction Efficacy Evaluable, IEE) Population.
b Die Ansprechdauer ist definiert als der Zeitraum (Monate) vom ersten Ansprechen (mindestens partielles Ansprechen) bis zum dokumentierten Voranschreiten 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 des Erhaltungszeitraums und nach jeder anschließenden Antilymphomtherapie im Induktionszeitraum ein mindestens partielles Ansprechen erzielt haben. Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Responder.

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 resorbiert mit maximalen Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 2 Stunden nach Einnahme. Bei Patienten wie auch bei gesunden Freiwilligen steigen die Maximalkonzentration (Cmax) 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, sodass es zu einer etwa 20%-igen Abnahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer 50%-igen Abnahme der Cmax 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 Resorptionsrate 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 am Menschen weisen darauf hin, dass Lenalidomid nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird, was darauf hindeutet, dass metabolische Arzneimittelwechselwirkungen bei Gabe von Lenalidomid zusammen mit Arzneimitteln, die Cytochrom-P450-Enzyme hemmen, beim Menschen unwahrscheinlich sind. *In vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Lenalidomid keinen hemmenden Effekt auf CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A oder UGT1A1 hat. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Lenalidomid bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten dieser Enzyme jegliche klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen 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) OCTN1und 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 und OCT2 hat.

Lenalidomid wird größtenteils 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 kaum 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 es zumindest in gewissem Umfang aktiv sezerniert.

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

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

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

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

Weitere intrinsische Faktoren
Populationspharmakokinetische Analysen weisen darauf hin, dass Körpergewicht (33 – 135 kg), Geschlecht, ethnische Herkunft und Art des hämatologischen Malignoms (MM , MDS und 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, kleine Gallenblase, Zwerchfellmissbildung) beobachtet.

Lenalidomid besitzt eine potentielle akute Toxizität; die minimalen Letaldosen nachoraler 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 beobachtet wurden (NOAEL), wurde weniger als 75 mg/kg/Tag angenommen, dies ist, basierend auf der AUC, etwa 25-mal höher als die tägliche Exposition für den Menschen. Die wiederholte orale Gabe von 4 und 6 mg/kg/Tag an Affen für 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). Die wiederholte orale Gabe von 1 und 2 mg/kg/Tag an Affen für 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 basierend auf AUC-Vergleichen in etwa der menschlichen Dosis entspricht.

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

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

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat, pflanzl. [Ph.Eur.]

*Kapseloberteil*
Brillantblau FCF (E133)
Gelborange S (E110)
Erythrosin (E127)
Titandioxid (E171)
Gelatine

*Kapselunterteil*
Erythrosin (E127)
Gelborange S (E110)
Titandioxid (E171)
Gelatine

*Drucktinte*
Schellack (wachsfrei, gebleicht)
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Karton mit Polyvinylchlorid (PVC)/Polychlorotrifluoroethylen(PCTFE)/Blisterpackung mit Aluminiumfolie mit je 7 Hartkapseln.

Packungsgröße von 21 Kapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen bei der Handhabung der Blister 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 Blister oder Kapseln nicht handhaben (siehe Abschnitt 4.4).

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32
2252 TRVoorschoten
Niederlande

Örtlicher Vertreter:

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2205663.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

**04. Mai 2021**

## 10. STAND DER INFORMATION

**07/2022**