



Celgene GmbH  
Joseph-Wild-Straße 20  
81829 München

Telefon 0 89/45 15 19 - 010  
Telefax 0 89/45 15 19 - 019

[www.celgene.de](http://www.celgene.de)





# Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe

zur sicheren Anwendung, Verordnung und Abgabe von  
REVLIMID® (*Lenalidomid*)

## Teil II

REVLIMID® (*Lenalidomid*) – Sicherheitshinweise

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



**Revlimid**<sup>®</sup>  
(*Lenalidomid*)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung der wesentlichen Informationen zu REVLIMID® (<i>Lenalidomid</i>)</b>	<b>4</b>
Anwendungs- und Sicherheitsinformationen für Ärzte	4
Indikationen	5
Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	6
Dosierung von REVLIMID® ( <i>Lenalidomid</i> )	7
Dosisreduktionen und Behandlungsabbruch	9
Überwachung und Kontrolluntersuchungen	10
<b>Sicherheitsinformationen für alle Patienten</b>	<b>11</b>
Sicherheitshinweise zur Myelosuppression	11
Sicherheitshinweise zu venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen	24
Sicherheitshinweise für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	25
Sicherheitshinweise für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	27
Sicherheitshinweise zu peripherer Neuropathie	27
Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare-Reaktion	27
Sicherheitshinweise zu allergischen Reaktionen	28
Sicherheitshinweise zu schweren Hautreaktionen	28
Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen	28
Sicherheitshinweise zur Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko	29
Sicherheitshinweise zu Infektion mit oder ohne Neutropenie	29
Sicherheitshinweise zu Lebererkrankungen	30
Blutspende	31
Weitere Hinweise, die Sie Ihren Patienten geben sollten	31
<b>Hinweise zur Meldung von unerwünschten Ereignissen unter Lenalidomid</b>	<b>32</b>
Formular für Berichte über unerwünschte Ereignisse (auch Verdachtsfälle)	33
<b>Kontaktdaten</b>	<b>35</b>
Notizen	36

## Einleitung

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Lenalidomid wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von **Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie), venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen, peripherer Neuropathie, Tumor-Flare-Reaktion, allergischen Reaktionen, Hautreaktionen, sekundären Primärmalignomen, Progression zur akuten myeloischen Leukämie** (bei myelodysplastischen Syndromen [MDS] – mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko), **Infektionen und Lebererkrankungen** zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid zu erhöhen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Lenalidomid verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen (siehe auch [www.bfarm.de/schulungsmaterial](http://www.bfarm.de/schulungsmaterial)).

Diese Broschüre ist **Teil II der Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe**. Sie enthält Sicherheitshinweise zur Verordnung und Abgabe von REVLIMID® (*Lenalidomid*). Bitte beachten Sie auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) sowie die „Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe Teil I REVLIMID® (*Lenalidomid*) – Schwangerschaftsverhütungsprogramm“, die weitere Informationen enthält.

**Es ist eine Anforderung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, dass alle Ärzte diese Informationsbroschüre mit den Sicherheitshinweisen sowie die Informationsbroschüre zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm gelesen und verstanden haben, bevor sie REVLIMID® einem Patienten verordnen oder dieses Arzneimittel an einen Patienten abgeben.**

Hinweis: Diese Informationen zur sicheren Anwendung, Verordnung und Abgabe gelten allein für die Verordnung und Anwendung der darin aufgeführten Originalprodukte von Celgene und dürfen nur dafür verwendet werden. Insbesondere unsere Empfehlungen zu Anwendungsgebieten, Behandlungsdauer und Dosierungen folgen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Forschungsergebnissen speziell für den Einsatz des hierin genannten Arzneimittels. Der Einsatz anderer Produkte kann abweichende Maßnahmen und Empfehlungen erfordern. Eine Übertragung dieser Anwendungs- und Sicherheitshinweise auf andere Produkte ist deshalb nicht freigegeben.

© Celgene GmbH. Alle Rechte vorbehalten. Diese Informationen zur sicheren Anwendung, Verordnung und Abgabe einschließlich ihrer Aufmachung sind weltweit urheberrechtlich geschützt. Unbefugte Vervielfältigung und unbefugter Vertrieb des Materials oder von Teilen davon sind illegal und werden weltweit straf- und zivilrechtlich verfolgt. Genannte Marken sind solche der Celgene Corporation oder ihrer Tochtergesellschaften.

# Zusammenfassung der wesentlichen Informationen zu REVLIMID® (Lenalidomid)

## Anwendungs- und Sicherheitsinformationen für Ärzte

**Lenalidomid** ist ein immunmodulierendes Arzneimittel (IMiD®).

**Als verschreibender Arzt\* oder abgebender Apotheker sind Sie maßgeblich daran beteiligt, die Patienten darüber zu informieren, wie Lenalidomid sicher und korrekt angewendet wird. Um zu gewährleisten, dass Lenalidomid sicher und wie vorgeschrieben angewendet wird, müssen Sie sicher sein, dass Ihre Patienten vollständig verstehen, was Sie ihnen über Lenalidomid gesagt haben, bevor diese mit der Behandlung beginnen.**

### Teratogene Wirkungen

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid (ehemals unter dem Namen Contergan® vertrieben) ist eine bekanntermaßen beim Menschen teratogen wirkende Substanz, die schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen verursacht. Bei Einnahme von Lenalidomid während der Schwangerschaft ist ein teratogener Effekt zu erwarten. Die Gabe von Lenalidomid an trächtige weibliche Affen führt beim Nachwuchs zu vergleichbaren Fehlbildungen, wie sie für Thalidomid bekannt sind.

Die Vorgaben des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms müssen von ALLEN weiblichen und männlichen Patienten erfüllt werden.

Das Arzneimittel darf nur gemäß dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und auf einem Sonderrezept verschrieben und abgegeben werden. **Bitte beachten Sie hierzu die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) sowie die „Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe Teil I REVLIMID® (Lenalidomid) – Schwangerschaftsverhütungsprogramm“.**

**Alle Patienten** sollten in der Lage sein, die Anforderungen für den sicheren Gebrauch von Lenalidomid zu erfüllen. Jeder Patient muss mit der für ihn bestimmten **Informationsbroschüre** und dem **Therapiepass** ausgestattet werden.

### Venöse thromboembolische Ereignisse

Die Therapie mit Lenalidomid ist mit einem Risiko für **venöse thromboembolische Ereignisse** (vorwiegend tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie) sowie für **arterielle thrombotische Ereignisse** assoziiert. Die Entscheidung für eine antithrombotische Prophylaxe sollte nach sorgfältiger Prüfung der individuellen Risikofaktoren getroffen werden.

\* Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Broschüre vornehmlich die männliche Form verwendet: „Arzt“ steht also auch für „Ärztin“, „Apotheker“ für „Apothekerin“, „Patient“ für „Patientin“ usw.

### Überwachung der Patienten

Unter der Therapie ist die Überwachung der Patienten auf **Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie), venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse, periphere Neuropathie, Tumor-Flare-Reaktion, allergische Reaktionen, Hautreaktionen, sekundäre Primär malignome, Progression zur akuten myeloischen Leukämie** (bei MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko), **Infektionen** und **Lebererkrankungen** sowie eine Überwachung der **Nierenfunktion** bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, erforderlich. Je nach beobachteter Toxizität (gemäß NCI-CTCAE-Kriterien) kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Mit diesen Materialien informieren wir Sie über die derzeitigen Erkenntnisse zur Anwendung von REVLIMID® und weitere wichtige Aspekte zur Behandlung, die beachtet werden müssen.

### Indikationen

REVLIMID® (*Lenalidomid*) als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation

UND

REVLIMID® (*Lenalidomid*) als Kombinationstherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind

UND

REVLIMID® (*Lenalidomid*) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

UND

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

UND

REVLIMID® (*Lenalidomid*) als Monotherapie ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom indiziert.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung muss unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben und denen die Risiken der Behandlung sowie die notwendigen Kontrollmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind (s. Fachinformation, Abschnitt 4.2).

Ausführliche Informationen zu Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, Toxikologie und klinischen Studien mit REVLIMID® entnehmen Sie bitte der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (s. Fachinformation, Abschnitt 5).

## Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Gegenanzeigen

- schwangere Frauen (s. Fachinformation, Abschnitt 4.6)
- gebärfähige Frauen, es sei denn, es werden alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten (s. Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (s. Fachinformation, Abschnitt 6.1)
- männliche Patienten, die die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen nicht anwenden können oder wollen

### Verpflichtungen des Arztes in Bezug auf die Verordnung

Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sind wichtige Aspekte der Arzneimittelsicherheit zu beachten, insbesondere

- das Schwangerschaftsverhütungsprogramm, v. a. bei gebärfähigen Frauen (s. „Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe Teil I REVLIMID® (*Lenalidomid*) – Schwangerschaftsverhütungsprogramm“)
- die Überwachung der Patienten auf Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie), verbunden mit der Notwendigkeit von engmaschigen Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild in der Anfangsphase der Therapie
- das erhöhte Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien) sowie arterielle thromboembolische Ereignisse (vorwiegend Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Ereignisse) und der mögliche Einsatz einer Thromboseprophylaxe
- die Überwachung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion; je nach Grad der Niereninsuffizienz kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (s. Seite 25 ff).
- die Überwachung der Patienten auf periphere Neuropathien, Tumor-Flare-Reaktion, allergische Reaktionen, Hautreaktionen, sekundäre Primärmalignome, Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS, Infektionen und Lebererkrankungen
- je nach beobachteter Toxizität gemäß NCI-CTCAE-Kriterien kann eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (s. Seite 9 ff).
- keine Blutspende
- keine Weitergabe des Arzneimittels an Dritte sowie die Rückgabe nicht verbrauchter Kapseln an den Apotheker (s. „Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe Teil I REVLIMID® (*Lenalidomid*) – Schwangerschaftsverhütungsprogramm“)

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen können der Fachinformation, Abschnitt 4.4, entnommen werden.

### Dosierung von REVLIMID® (Lenalidomid)

REVLIMID® (Lenalidomid) steht als Hartkapsel in den Wirkstärken 25 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 7,5 mg, 5 mg und 2,5 mg zur Verfügung.



Die Hartkapseln sind pro Wirkstärke in Packungen à 3 Blister zu je 7 Stück verfügbar.

### Dosierung beim multiplen Myelom

#### Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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

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

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

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

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (*Absolute Neutrophil Count* = ANC)  $< 1,0 \times 10^9/l$  und / oder die Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$  ist.

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

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



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

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

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

### **Multipl. Myelom mit mindestens einer Vortherapie**

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

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

Die empfohlene Dosis **Dexamethason** beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus. Die anzuwendende Dexamethason-Dosierung ist unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abzuwägen.

### **Dosierung bei MDS**

**Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn der ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  und/oder die Thrombozytenzahl  $< 25 \times 10^9/l$  ist.**

Die empfohlene Initialdosis **Lenalidomid** beträgt 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen (s. Seite 20–21).

### **Dosierung bei Mantelzell-Lymphom**

Die empfohlene Initialdosis **Lenalidomid** beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen (s. Seite 22–23).

## Dosisreduktionen und Behandlungsabbruch

Die Dosierung von Lenalidomid wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert.

### Dosisreduktionen bei Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie)

Für Dosisreduktionen im Falle einer Myelosuppression beachten Sie bitte die Sicherheitshinweise auf Seite 11.

### Dosisreduktionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Für Dosisreduktionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beachten Sie bitte die Sicherheitshinweise auf Seite 25.

### Dosisreduktionen bei anderen Toxizitäten

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 auf der nächst niedrigeren Dosisstufe fortgesetzt werden, sobald sich die Toxizität auf  $\leq$  Grad 2 zurückgebildet hat.

Bei einem Grad-2- oder Grad-3-Hautausschlag sollte eine Unterbrechung oder das Absetzen der Lenalidomid-Behandlung erwogen werden. Bei Auftreten eines Angioödems, eines Grad-4-Hautausschlags, bei Auftreten exfoliativer oder bullöser Hautreaktionen, bei Verdacht auf das Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse muss Lenalidomid abgesetzt werden. Wurde die Behandlung wegen derartiger Reaktionen beendet, sollte sie nicht mehr aufgenommen werden.

### Absetzen von Lenalidomid bei MDS-Patienten

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.

## Überwachung und Kontrolluntersuchungen

Ein großes Blutbild muss zu Behandlungsbeginn und wöchentlich in den ersten 8 Wochen der Therapie mit Lenalidomid und danach monatlich bestimmt werden. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (s. Fachinformation, Abschnitt 4.2). Patienten können unter Umständen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktoren benötigen.

Die Patienten sollten v. a. auf folgende unerwünschte Ereignisse und mögliche Risiken überwacht werden:

- Myelosuppression (Neutropenie und Thrombozytopenie)
- thromboembolische Ereignisse (venöse und arterielle)
- periphere Neuropathie
- Tumor-Flare-Reaktion
- allergische Reaktionen
- Hautreaktionen
- sekundäre Primärmalignome
- Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS del(5q) mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko
- Infektionen
- Lebererkrankungen

(bzgl. der Überwachung der Nieren- und Leberfunktion s. Seite 25 ff)

## Sicherheitsinformationen für alle Patienten

Dieser Abschnitt enthält Hinweise für die Angehörigen der Heilberufe zur Minimierung der **wichtigsten Risiken**, die mit der Anwendung von Lenalidomid verbunden sind.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen und den empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen sind der **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels** (Fachinformation, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) zu entnehmen.

### Sicherheitshinweise zur Myelosuppression

**Neutropenie und Thrombozytopenie** sind die wesentlichen Dosis-limitierenden Toxizitäten während der Behandlung mit Lenalidomid.

#### Daher sollte(n)

- das große Blutbild, einschließlich Leukozytenzahl mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit, vor Beginn der Behandlung, wöchentlich in den ersten 8 Wochen der Behandlung mit Lenalidomid und danach monatlich bestimmt werden, um den Patienten hinsichtlich Zytopenien zu überwachen. Bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom sollte die Überwachung im Behandlungszyklus 3 und 4 alle 2 Wochen erfolgen und danach zu Beginn eines jeden Zyklus. Eine **Dosisreduktion** kann notwendig sein (s. nachfolgende Abschnitte).
- beim Auftreten einer Neutropenie der Einsatz von Wachstumsfaktoren in Betracht gezogen werden.
- die Patienten angewiesen werden, sich bei Fieber sofort an den betreuenden Hämato-Onkologen oder einen in der Behandlung von neutropenischen Patienten erfahrenen Arzt zu wenden.
- die gleichzeitige Gabe von Lenalidomid und anderen myelosuppressiven Arzneimitteln mit Vorsicht durchgeführt werden.

## Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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

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  $< 75 \times 10^9/l$  ist.

#### Schritte zur Dosisreduktion:

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

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

#### Thrombozytopenie

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

#### Neutropenie

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise <sup>a</sup>
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter $0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

<sup>a</sup>Wenn bei einer beliebigen Dosisstufe Neutropenie als einzige Toxizität auftritt, kann nach Ermessen des Arztes Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF) zusätzlich angewendet und die Lenalidomid-Dosisstufe beibehalten werden.

### Dosierungsschema der REVLIMID®-Erhaltungstherapie beim multiplen Myelom

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID® umfasst 28 Tage.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Schema je Zyklus																												

 Großes Blutbild: wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich  **Hinweis:** Jede Packung REVLIMID® enthält jeweils 21 Kapseln.

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Thrombozytopenie

**Startdosis 10 mg, kontinuierlich, 1 x täglich**

Erstmalig Thrombozyten  $< 30 \times 10^9/l$

Behandlung unterbrechen

Thrombozyten  $\geq 30 \times 10^9/l$

Wiederaufnahme der Behandlung mit **5 mg, 1 x täglich** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches Blutbild einschließlich Differentialblutbild

Bei jedem erneuten Abfall der Thrombozyten  $< 30 \times 10^9/l$

Behandlung unterbrechen

Thrombozyten  $\geq 30 \times 10^9/l$

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe, 1 x täglich** (Dosisstufe -2 bis -3)

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Neutropenie\*

**Startdosis 10 mg, kontinuierlich, 1 x täglich**

Erstmalig neutrophile Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/l$

Behandlung unterbrechen

Neutrophile Granulozyten  $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Wiederaufnahme der Behandlung mit **5 mg, 1 x täglich** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches Blutbild einschließlich Differentialblutbild

Bei jedem erneuten Abfall der neutrophilen Granulozyten  $< 0,5 \times 10^9/l$

Behandlung unterbrechen

Neutrophile Granulozyten  $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe, 1 x täglich** (Dosisstufe -2 bis -3)

\* Wenn bei einer beliebigen Dosisstufe Neutropenie als einzige Toxizität auftritt, kann nach Ermessen des Arztes Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF) zusätzlich angewendet und die REVLIMID®-Dosisstufe beibehalten werden.

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

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn der ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l und / oder die Thrombozytenzahl < 50 x 10<sup>9</sup>/l ist.

**Schritte zur Dosisreduktion:**

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

<sup>a</sup>Die Dosisreduktion für beide Arzneimittel kann unabhängig erfolgen

**Thrombozytopenie**

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung für den Rest des Zyklus <sup>a</sup>
Wiederanstieg auf ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Bei Wiederaufnahme der Behandlung im nächsten Zyklus Fortsetzung auf der nächst niedrigeren Dosisstufe

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

**Neutropenie**

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

Bei hämatologischer Toxizität kann die Lenalidomid-Dosis wieder auf die nächst höhere Dosisstufe (bis zur Initialdosis) gesteigert werden, sobald sich die Knochenmarkfunktion gebessert hat (keine hämatologische Toxizität über mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen und eine ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l sowie eine Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l zu Beginn eines neuen Zyklus).

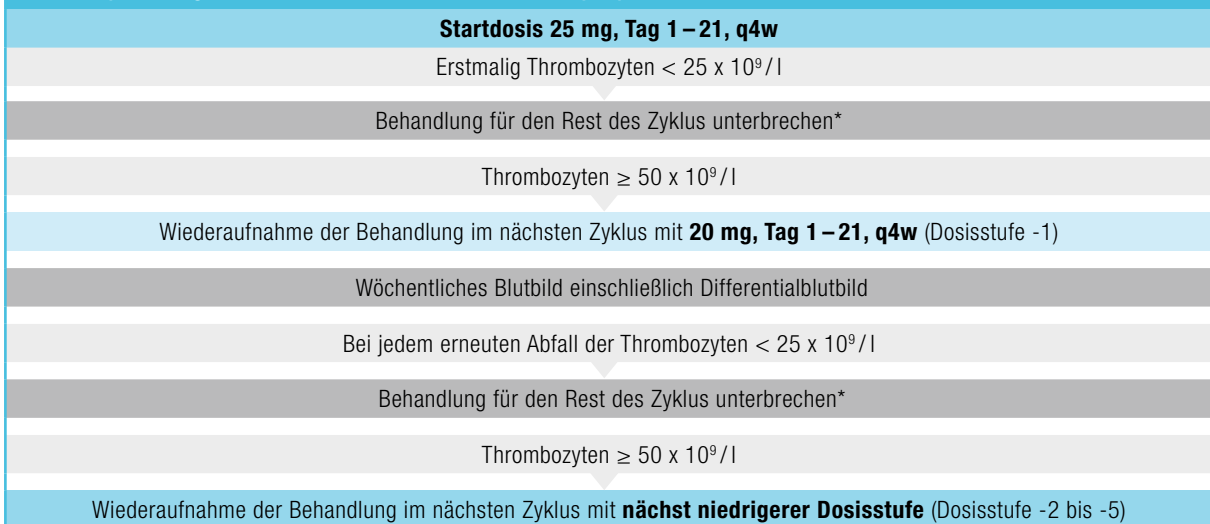
### Dosierungsschema für die Primärtherapie mit REVLIMID®/Dex beim multiplen Myelom

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID®/Dexamethason umfasst 28 Tage

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus																													

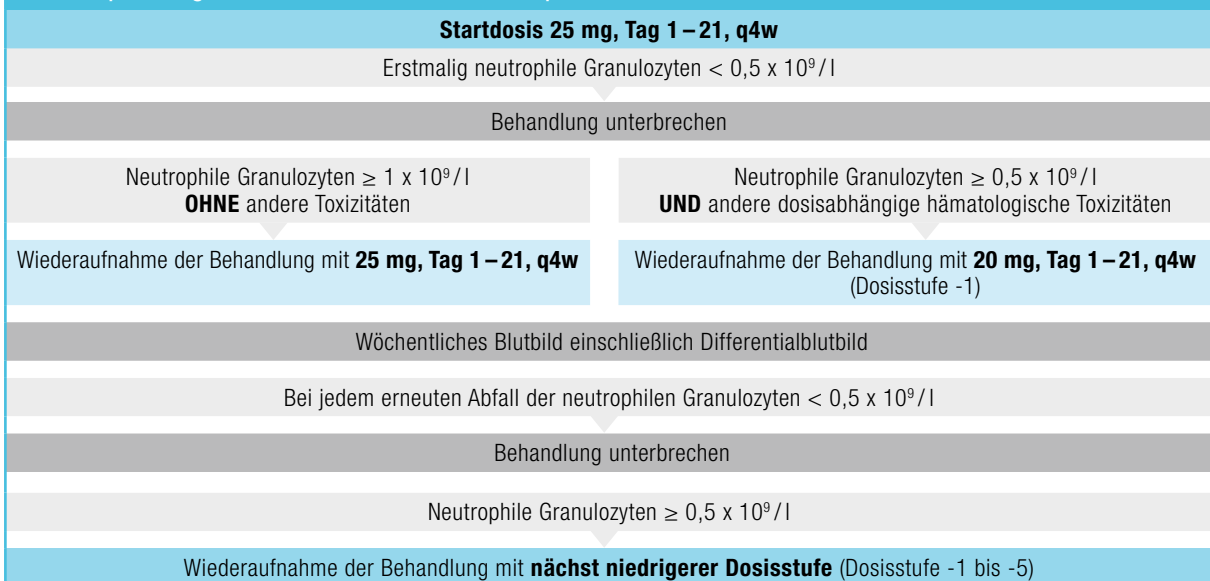
D Dexamethason-Einnahme     Großes Blutbild 1 x wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Thrombozytopenie



\* Bei Auftreten dosislimitierender Toxizität (DLT) an > Tag 15 eines Zyklus wird die REVLIMID®-Behandlung mindestens für den Rest des jeweiligen 28-Tage-Zyklus unterbrochen.

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Neutropenie





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

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

**Schritte zur Dosisreduktion**

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

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

**Thrombozytopenie**

Veränderung Thrombozytenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 25 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 25 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid und Melphalan auf der Dosisstufe -1
Bei jedem weiteren Abfall unter $30 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 30 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -2 oder -3) einmal täglich

**Neutropenie**

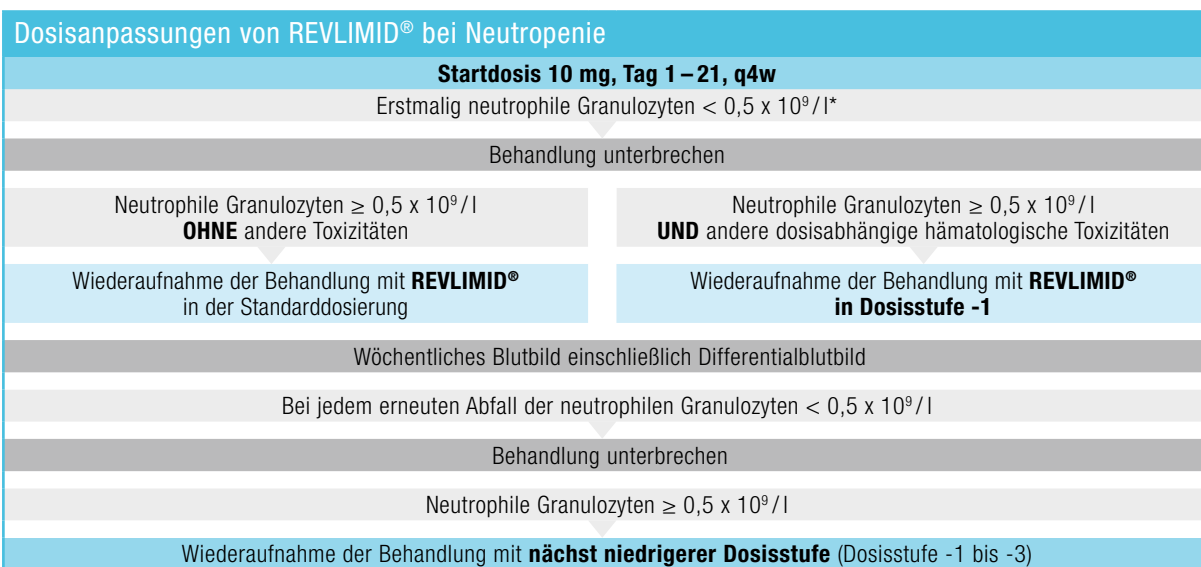
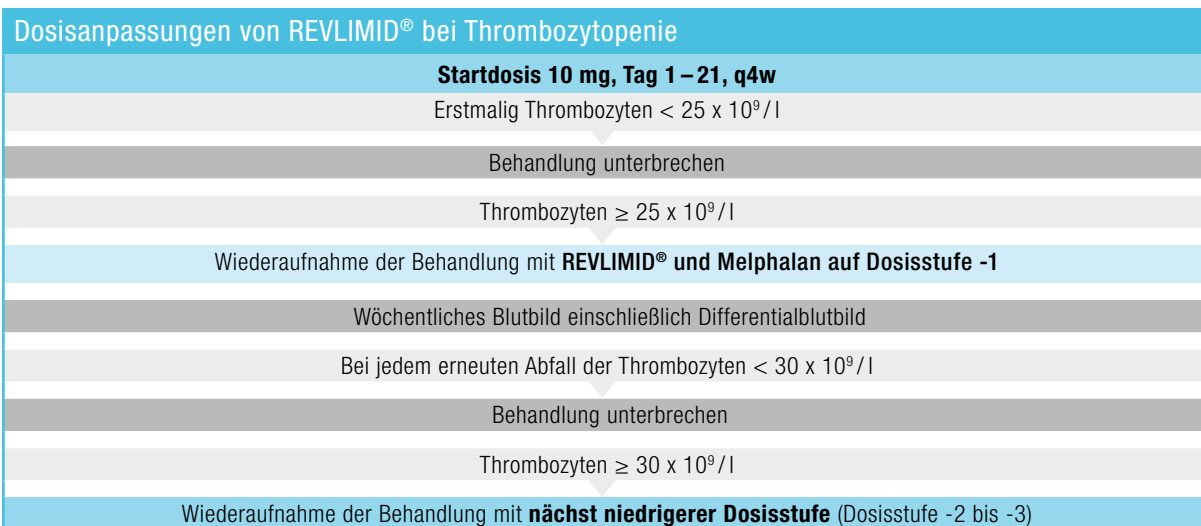
Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Erster Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Neutropenie als einzige beobachtete Toxizität	Fortsetzung von Lenalidomid mit der Initialdosis einmal täglich
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bei Beobachtung anderer dosisabhängiger hämatologischer Toxizitäten außer Neutropenie	Fortsetzung von Lenalidomid auf der Dosisstufe -1 einmal täglich
Bei jedem weiteren Abfall unter $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung von Lenalidomid auf der nächst niedrigeren Dosisstufe einmal täglich

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

Dosierungsschema für die Primärtherapie mit MPR-R beim multiplen Myelom																															
Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
bis zu 9. Zyklus							REVLIMID® 10 mg, 1 Kapsel täglich																		keine Einnahme						
	🩸							🩸							🩸								🩸								
	M	M	M	M																											
	P	P	P	P																											
ab dem 10. Zyklus*							REVLIMID® 10 mg, 1 Kapsel täglich																		keine Einnahme						
	🩸																														

M 1× täglich 0,18 mg/kg Melphalan   
 P 1× täglich 2 mg/kg Prednison   
 🩸 Großes Blutbild 1 x wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

\* oder bei Unverträglichkeit der Kombinationstherapie mit Melphalan und Prednison



\* Wenn der Patient bislang keine Therapie mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erhalten hat, ist mit G-CSF zu beginnen. An Tag 1 des nächsten Zyklus G-CSF je nach Bedarf fortsetzen, REVLIMID®-Dosisstufe beibehalten, wenn Neutropenie die einzige dosislimitierende Toxizität (DLT) war. Andernfalls ist die Dosierung zu Beginn des nächsten Zyklus um eine Dosisstufe zu reduzieren.

**Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie**

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

**Schritte zur Dosisreduktion:**

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

**Thrombozytopenie**

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

**Neutropenie**

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

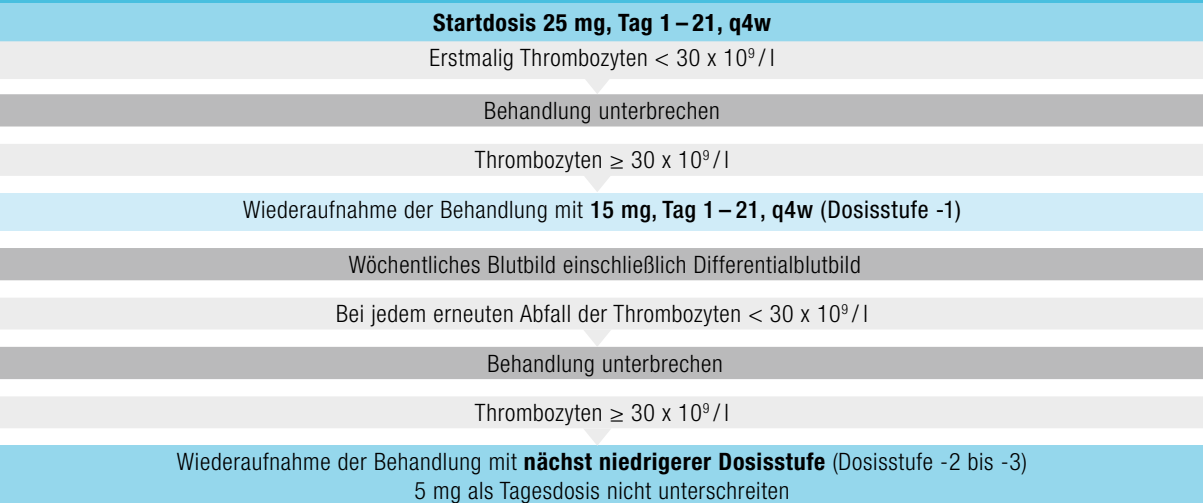
Dosierungsschema für die REVLIMID®/Dex-Therapie beim multiplen Myelom mit mindestens einer Vortherapie

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID®/Dexamethason umfasst 28 Tage

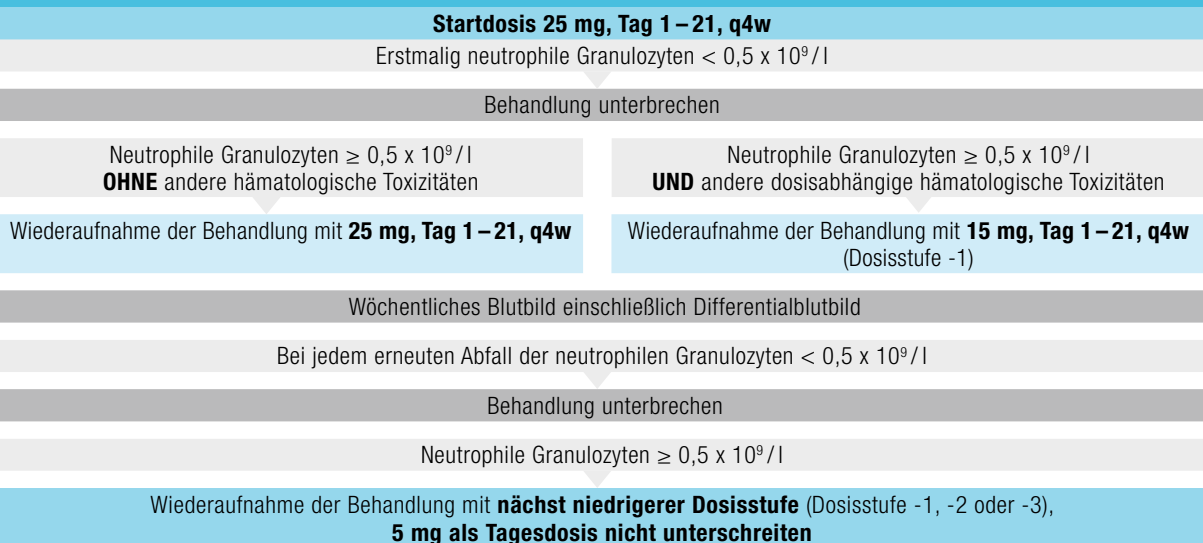
Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Erste 4 Zyklen																													
ab dem 5. Zyklus																													

D Dexamethason 40 mg / Tag
 🩸 Großes Blutbild 1 x wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Thrombozytopenie



Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Neutropenie



### Myelodysplastische Syndrome

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn der ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  und / oder die Thrombozytenzahl  $< 25 \times 10^9/l$  ist.

#### Schritte zur Dosisreduktion:

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

#### Thrombozytopenie

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

#### Neutropenie

Veränderung Neutrophilenzahl	Empfohlene Vorgehensweise
Abfall auf $< 0,5 \times 10^9/l$	Unterbrechung der Lenalidomid-Behandlung
Wiederanstieg auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Fortsetzung der Lenalidomid-Behandlung auf der nächst niedrigeren Dosisstufe (Dosisstufe -1, -2 oder -3)

### Dosierungsschema für die REVLIMID®-Therapie bei myelodysplastischen Syndromen

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID® umfasst 28 Tage

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus																													

🩸 Großes Blutbild 1 x wöchentlich in den ersten 8 Wochen, danach monatlich

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Thrombozytopenie

**Startdosis 10 mg, Tag 1 – 21, q4w**

Erstmalig Thrombozyten < 25 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen

Thrombozyten ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l bis < 50 x 10<sup>9</sup>/l  
bei mindestens 2 Messungen für ≥ 7 Tage

Thrombozyten  
≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l irgendwann

Wiederaufnahme der Behandlung mit **5 mg, Tag 1 – 28, q4w** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches Blutbild einschließlich Differentialblutbild

Bei jedem erneuten Abfall der Thrombozyten < 25 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen

Thrombozyten ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l bis < 50 x 10<sup>9</sup>/l  
bei mindestens 2 Messungen für ≥ 7 Tage

Thrombozyten  
≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l irgendwann

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe** (Dosisstufe -2 bis -3)

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Neutropenie

**Startdosis 10 mg, Tag 1 – 21, q4w**

Erstmalig neutrophile Granulozyten < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen

Neutrophile Granulozyten ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **5 mg, Tag 1 – 28, q4w** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches Blutbild einschließlich Differentialblutbild

Bei jedem erneuten Abfall der neutrophilen Granulozyten < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen

Neutrophile Granulozyten ≥ 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe** (Dosisstufe -2 bis -3)

## Mantelzell-Lymphom

### Schritte zur Dosisreduktion:

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

### Thrombozytopenie

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

### Neutropenie

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

### Dosierungsschema für die REVLIMID®-Therapie beim rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom

Ein Therapiezyklus mit REVLIMID® umfasst 28 Tage

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Schema je Zyklus																													

📌 Großes Blutbild 1 x wöchentlich in den ersten 8 Wochen (Zyklus 1 und 2), alle 2 Wochen in Zyklus 3 und 4 und danach zu Beginn jedes Zyklus

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Thrombozytopenie

**Startdosis 25 mg, Tag 1 – 21, q4w**

Erstmalig Thrombozyten < 50 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen. Großes Blutbild mindestens alle 7 Tage.

Thrombozyten ≥ 60 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **20 mg / d, Tag 1 – 21, q4w** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches Blutbild

Bei jedem erneuten Abfall der Thrombozyten < 50 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen. Großes Blutbild mindestens alle 7 Tage.

Thrombozyten ≥ 60 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe** (Dosisstufe -2 bis -5).  
2,5 mg als Tagesdosis nicht unterschreiten.

### Dosisanpassungen von REVLIMID® bei Neutropenie

**Startdosis 25 mg, Tag 1 – 21, q4w**

Erstmalig neutrophile Granulozyten

< 1 x 10<sup>9</sup>/l für mindestens 7 Tage **oder** < 1 x 10<sup>9</sup>/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5°C) **oder** < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen. Großes Blutbild mindestens alle 7 Tage.

Neutrophile Granulozyten ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **20 mg, Tag 1 – 21, q4w** (Dosisstufe -1)

Wöchentliches großes Blutbild

Bei jedem erneuten Abfall der neutrophilen Granulozyten

< 1 x 10<sup>9</sup>/l für mindestens 7 Tage **oder** < 1 x 10<sup>9</sup>/l in Verbindung mit Fieber (Körpertemperatur ≥ 38,5°C) **oder** < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

Behandlung unterbrechen. Großes Blutbild mindestens alle 7 Tage.

Neutrophile Granulozyten ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l

Wiederaufnahme der Behandlung mit **nächst niedrigerer Dosisstufe** (Dosisstufe -2 bis -5).  
2,5 mg als Tagesdosis nicht unterschreiten.



### **Sicherheitshinweise zu venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen**

Bei Patienten mit multiplen Myelom ist die Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolie) verbunden; dies wurde in geringerem Umfang unter Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison beobachtet.

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

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

#### **Daher sollte(n)**

- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Thromboembolie – einschließlich einer früher aufgetretenen Thrombose – engmaschig überwacht werden.
- Maßnahmen zur Minimierung aller beeinflussbaren Risikofaktoren (z. B. mit dem Rauchen aufhören, Kontrolle der Hypertonie und Hyperlipidämie) ergriffen werden.
- beachtet werden, dass die zeitgleiche Gabe erythropoesestimulierender Substanzen oder thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte das Thromboserisiko dieser Patienten erhöhen können.
- die Gabe erythropoesestimulierender Substanzen oder anderer Substanzen, die das Thromboserisiko erhöhen können, wie zum Beispiel eine Hormonersatztherapie, bei Patienten mit multiplen Myelom, die Lenalidomid mit Dexamethason erhalten, mit Vorsicht erfolgen. Eine Hämoglobin-Konzentration von mehr als 12 g/dl sollte zum Absetzen der erythropoesestimulierenden Substanzen führen.
- auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie geachtet und die Patienten angewiesen werden, sich bei Auftreten von z. B. nachfolgenden Symptomen sofort in medizinische Behandlung zu begeben:
  - Kurzatmigkeit
  - Brustschmerzen
  - Schwellung an Armen oder Beinen

## Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe

Eine Antikoagulationstherapie sollte empfohlen werden, insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren, sofern keine Kontraindikation besteht. **Die Entscheidung für Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren für jeden Patienten individuell getroffen werden.**

Aufgrund des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplen Myelom, die Lenalidomid im Rahmen einer Kombinationstherapie einnehmen, und in geringerem Maße bei Patienten mit multiplen Myelom, MDS oder Mantelzell-Lymphom, die eine Lenalidomid-Monotherapie anwenden, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen. Wenn eine Patientin bereits ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine andere zuverlässige Methode umstellen. Für weitere Informationen wird auf die Fachinformation (Abschnitt 4.5) und die „Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe Teil I REVLIMID® (Lenalidomid) – Schwangerschaftsverhütungsprogramm“ verwiesen. Das Risiko für venöse Thromboembolien bleibt für weitere 4 – 6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums bestehen.

**Falls bei einem Patienten ein thromboembolisches Ereignis auftritt, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine standardmäßige Antikoagulationstherapie einzuleiten. Sobald der Patient unter der Antikoagulationstherapie stabilisiert ist und etwaige Komplikationen des thromboembolischen Ereignisses behandelt wurden, kann die Lenalidomid-Behandlung nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit der ursprünglichen Dosis wiederaufgenommen werden. Während der Lenalidomid-Behandlung sollte die Antikoagulationsbehandlung bei dem Patienten fortgeführt werden.**

### Sicherheitshinweise für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion und multiplen Myelom, MDS oder Mantelzell-Lymphom ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz werden zu Beginn der Therapie und während der gesamten Behandlung folgende Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen keine Erfahrungen aus Phase-III-Studien bei terminaler Niereninsuffizienz (*End Stage Renal Disease*, ESRD) ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min, Dialysepflicht) vor.

### Bei multiplem Myelom

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung (Tage 1 bis 21 sich wiederholender 28-Tage-Zyklen)
mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg einmal täglich <sup>1</sup>
schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	7,5 mg einmal täglich <sup>2</sup> 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.

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

<sup>2</sup> In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

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

### Bei MDS

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung	
mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Initialdosis	5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	Initialdosis	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
terminale Niereninsuffizienz (TNI) (CLcr < 30 ml/min, Dialyse erforderlich)  An den Dialysetagen sollte die Dosis nach der Dialyse gegeben werden.	Initialdosis	2,5 mg einmal täglich (an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -1	2,5 mg jeden zweiten Tag (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
	Dosisstufe -2	2,5 mg zweimal wöchentlich (an den Tagen 1 – 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)

## Bei Mantelzell-Lymphom

Nierenfunktion (CLcr)	Dosisanpassung (Tage 1 bis 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen)
mäßige Niereninsuffizienz ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg einmal täglich <sup>1</sup>
schwere Niereninsuffizienz (CLcr < 30 ml/min, keine Dialyse erforderlich)	7,5 mg einmal täglich <sup>2</sup> 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.

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

<sup>2</sup> In Ländern, in denen die 7,5 mg Kapsel erhältlich ist.

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

### Sicherheitshinweise für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### Sicherheitshinweise zu peripherer Neuropathie

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

### Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare-Reaktion

Eine Tumor-Flare-Reaktion (TFR) wurde bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) häufig beobachtet und gelegentlich bei Patienten mit Lymphomen, die mit Lenalidomid behandelt wurden. Patienten mit einer hohen Tumormasse vor Behandlungsbeginn sind für das Auftreten einer TFR gefährdet. Bei der Einleitung einer Lenalidomid-Behandlung bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

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

### **Sicherheitshinweise zu allergischen Reaktionen**

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

### **Sicherheitshinweise zu schweren Hautreaktionen**

Über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. Bei exfoliativen oder bullösen Hautausschlägen oder Verdacht auf SJS oder TEN muss Lenalidomid abgesetzt und nach Absetzen wegen dieser Reaktionen nicht erneut angewendet werden. Bei anderen Formen von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung mit Lenalidomid erwogen werden. Patienten mit anamnestisch bekanntem schwerem Hautausschlag in Zusammenhang mit der Anwendung von Thalidomid sollten nicht mit Lenalidomid behandelt werden.

### **Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen**

In klinischen Studien wurde bei Myelompatienten ein Anstieg sekundärer Primärmalignome (SPM) unter Lenalidomid / Dexamethason bzw. Lenalidomid / Melphalan / Prednison im Vergleich zu den Kontrollgruppen 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 beobachtete Fälle von B-Zell-Malignomen (einschließlich Hodgkin-Lymphom) traten bei Patienten auf, die Lenalidomid nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) erhielten.

Das mit Lenalidomid assoziierte erhöhte Risiko sekundärer Primärmalignome ist auch im Zusammenhang mit einem neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation relevant.

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

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

### **Sicherheitshinweise zur Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko**

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 REVLIMID® bei MDS 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.

In Folge dessen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von REVLIMID® bei einem mit del(5q) und komplexer Zytogenetik assoziierten MDS nicht bekannt. 20 bis 25% der Niedrig-Risiko-MDS-del(5q)-Patienten zeigen eine TP53-Mutation, welche mit einem erhöhten Risiko für eine Progression der Erkrankung zu einer AML assoziiert ist.

In der Post-hoc-Analyse einer klinischen Prüfung mit REVLIMID® bei MDS 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 immun-histochemischen Beurteilung des p53-Proteins als Surrogat für den TP53-Mutationsstatus), und bei Patienten, die negativ für IHC-p53 waren, 3,6% ( $p = 0,0038$ ).

#### *Progression zu anderen Malignomen bei Mantelzell-Lymphom*

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

### **Sicherheitshinweise zu Infektionen mit oder ohne Neutropenie**

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

Es wurden Fälle von Virus-Reaktivierung bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, berichtet, darunter schwerwiegende Fälle von Herpes-Zoster- oder Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung (HBV-Reaktivierung).

Bei einigen Fällen führte die HBV-Reaktivierung zum Tod.

Die Reaktivierung von Herpes-Zoster-Viren führte in einigen Fällen zu einer disseminiertem Herpes-Zoster-Infektion, zur Herpes-Zoster-Meningitis oder zu Zoster ophthalmicus, weshalb eine entsprechende antivirale Behandlung und das dauerhafte oder vorübergehende Absetzen der Lenalidomid-Behandlung erforderlich war.

Seltene Fälle von Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion wurden bei Patienten berichtet, die mit Lenalidomid behandelt wurden und die zuvor mit HBV infiziert worden waren. Bei einigen Fällen führte die HBV-Reaktivierung zu einem akuten Leberversagen, weshalb das Absetzen der Lenalidomid-Behandlung und eine entsprechende antivirale Behandlung erforderlich war. Der HBV-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid abzuklären. 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 Patienten angewendet wird, die zuvor mit HBV infiziert worden waren, einschließlich Patienten, die Anti-HBc-positiv, aber HBsAg-negativ sind. Diese Patienten müssen während der gesamten Behandlung engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

### **Sicherheitshinweise zu 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 meist asymptomatisch und nach Therapieunterbrechung reversibel waren. Sobald die Leberfunktionsparameter zum Ausgangsniveau zurückgekehrt sind, kann eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis in Betracht gezogen werden.

Lenalidomid wird über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist es wichtig, eine Dosisanpassung vorzunehmen, um Plasmaspiegel zu vermeiden, die das Risiko für schwerere hämatologische Nebenwirkungen oder eine Hepatotoxizität erhöhen könnten. Eine Überwachung der Leberfunktion wird 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.

### Blutspende

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

### Weitere Hinweise, die Sie Ihren Patienten geben sollten

**Die Patienten müssen dazu angehalten werden, dass sie Lenalidomid in keinem Fall an andere Personen weitergeben. Nicht verbrauchte Kapseln müssen am Ende der Behandlung an den Apotheker zurückgegeben werden.**

**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.**

Ermutigen Sie Ihre Patienten, über alle ungewöhnlichen Reaktionen oder Nebenwirkungen der Behandlung zu berichten. Die auf den vorangegangenen Seiten aufgeführten Nebenwirkungen können zusätzlich in der Informationsbroschüre für Patienten „Meine Behandlung mit REVLIMID® (Lenalidomid)“ und in der Fachinformation nachgelesen werden. **Jedes unerwünschte Ereignis ist dem BfArM und der Abteilung für Arzneimittelsicherheit der Firma Celgene GmbH zu melden.** Verwenden Sie bitte hierfür das „Formular für unerwünschte Ereignisse“.



## Hinweise zur Meldung von unerwünschten Ereignissen unter Lenalidomid

Die sichere Anwendung von Lenalidomid hat höchste Bedeutung. Im Rahmen der fortlaufenden Sicherheitsbeobachtungen ist die Firma Celgene GmbH verpflichtet, alle Informationen über mögliche unerwünschte Ereignisse bei der Anwendung von Lenalidomid zu sammeln und zu dokumentieren.

Ein Meldeformular für Berichte über unerwünschte Ereignisse liegt den Anwendungs- und Sicherheitsinformationen bei (s. Seite 33–34).

**Formular für Berichte über unerwünschte Ereignisse**  
(auch Verdachtsfälle)  
**REVLIMID® (Lenalidomid)**

Celgene GmbH · Arzneimittelsicherheit · Joseph-Wild-Straße 20 · 81829 München · Tel.: 0 89 / 45 15 19-010 · Fax: 0800 724 04 33  
E-Mail: [drugsafety-germany@celgene.com](mailto:drugsafety-germany@celgene.com) Bitte füllen Sie dieses Formular aus, um **unerwünschte Ereignisse** zu melden, die während der Behandlung mit **REVLIMID® (Lenalidomid)** aufgetreten sind. Bitte umgehend per Fax oder E-Mail an die Celgene GmbH an die oben genannte Nummer / Adresse senden.

**FORMULAR FÜR UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (UE)[DE]**  
**(CELGENE ADVERSE EVENT REPORT)**

**FALL-NR. (CASE NO):** \_\_\_\_\_

<p>Nur für interne Zwecke (For company use only)</p> <p>Eingangsdatum (Date of receipt)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Tag (Day)</td> <td style="width: 33%;">Monat (Month)</td> <td style="width: 33%;">Jahr (Year)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Source <input type="checkbox"/> Spontaneous <input type="checkbox"/> Comp. Use <input type="checkbox"/> Lit <input type="checkbox"/> Other, Specify _____</p>	Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)				<p>Empfänger (Received by):</p> <p>_____ (Name und Organisation – z. B. CRO oder Vertreter des Unternehmens) (Name and organization – eg CRO, or company representative)</p>	<p>Für klinische Prüfungen bitte ausfüllen (For clinical trials enter):</p> <p>Protokoll-Nr.: _____ (Trial)</p> <p>Zentrumsnummer: _____ (Site number)</p> <p>Patientennummer: _____ (Patient number)</p>
Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)						

**MELDENDE PERSON (REPORTER)**

Name: _____ (Name)	Land: _____ (Country)	Fax: _____ (Fax)
Adresse: _____ (Address)		Telefon: _____ (Phone)
Email: _____ (email)		


**ANGABEN ZUM PATIENTEN (PATIENT DATA)**

Initialen: _____ (Initials)	Geburtsdatum: _____ (Date of Birth)	Alter: _____ (Age)	Gewicht (kg): _____ (Weight (kg))	Größe (cm): _____ (Height (cm))	Geschlecht: _____ (Gender)						
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Tag (Day)</td> <td>Monat (Month)</td> <td>Jahr (Year)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)							Männlich (Male): <input type="checkbox"/>
Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)									
					Weiblich (Female): <input type="checkbox"/>						

**UNERWÜNSCHTES EREIGNIS (ADVERSE EVENT)**

<p>Allgemeine Diagnose des unerwünschten Ereignisses (UE) (Overall diagnosis of the event)</p> <p>Beschreibung des unerwünschten Ereignisses - Symptome und Behandlung (Description of Adverse Event – symptoms and treatment)</p>	<p>Beginn des UE (Datum): _____ (Event onset date)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Tag (Day)</td> <td>Monat (Month)</td> <td>Jahr (Year)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Ende des UE (Datum): _____ (Event stop date)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Tag (Day)</td> <td>Monat (Month)</td> <td>Jahr (Year)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>- oder zum Zeitpunkt der Meldung andauernd (or ongoing at the time of reporting) Duration (if &lt; 24 hours)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Hr (Hours)</td> <td>Min (Minutes)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)				Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)				Hr (Hours)	Min (Minutes)		
Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)															
Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)															
Hr (Hours)	Min (Minutes)																
	<p><b>Ausgang des unerwünschten Ereignisses (UE)</b> (Outcome of adverse event)</p> <p><input type="checkbox"/> wiederhergestellt (Recovered)</p> <p><input type="checkbox"/> bleibender Schaden (Recovered with sequelae)</p> <p><input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt (Not recovered)</p> <p><input type="checkbox"/> unbekannt (Unknown)</p> <p><input type="checkbox"/> Tod (Death) Todesstag: _____ (Date of death)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Tag (Day)</td> <td>Monat (Month)</td> <td>Jahr (Year)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Mögliche Todesursache: (Possible cause of Death)</p> <p><b>Falls eine Autopsie durchgeführt wurde, bitte Bericht beilegen</b> (If autopsy is performed please forward report) <b>Bitte legen Sie relevante Labordaten bei</b> (Please attach relevant clinical laboratory assessments to confirm the event)</p>	Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)													
Tag (Day)	Monat (Month)	Jahr (Year)															

**IST/ WAR DAS UE SCHWERWIEGEND? (SERIOUSNESS OF THE EVENT)**

<p><b>(bitte alles Zutreffende ankreuzen) (tick all that apply)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Tod (Death)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>lebensbedrohlich (Life-Threatening)</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Krankenhausaufenthalt oder verlängerter Krankenhausaufenthalt</b> (Hospitalisation or prolonged)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität</b> (Persistent or significant disability or incapacity)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>kongenitale Anomalie/Geburtsfehler</b> (Congenital anomaly/birth defect)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Anderes medizinisch relevantes Ereignis</b> (Other medically important condition or event)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>nicht schwerwiegend (Non-serious)</b></p>	 <p><b>SENDEN AN:</b> <b>Celgene GmbH</b> <b>Joseph-Wild-Str. 20</b> <b>81829 München</b> <b>Deutschland</b> Fax: <b>0800 7240433</b> Email: <b>drugsafety-germany@celgene.com</b></p>
---	--

Layout GDSv3.0 20140305 EM|Trans301208

# Formular für Berichte über unerwünschte Ereignisse

(auch Verdachtsfälle)

REVLIMID® (Lenalidomid)

Ein wesentlicher Bestandteil im Rahmen der Arzneimittelüberwachung durch die Celgene GmbH ist die Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Die Arzneimittelsicherheit der Celgene GmbH wird sich möglicherweise mit Ihnen in Verbindung setzen, um weitere relevante Informationen zu erhalten. Ihre Kooperation hierbei würden wir sehr schätzen.

FALL-NR. (CASE NO): \_\_\_\_\_

<b>ANAMNESE (MEDICAL HISTORY)</b> (kann als Kopie der aktuellen Krankenakte beigelegt werden) <i>(May be supplied as a copy of Medical file if up to date)</i>						
aktuelle oder frühere relevante medizinische Vorgeschichte (einschließlich Begleiterkrankungen, Allergien, Rauchen, Alkoholmissbrauch) <i>Current or past relevant medical history (incl. concurrent illness, allergy, smoking, alcohol abuse)</i> <input type="checkbox"/> Ja (Yes) <input type="checkbox"/> Nein (No)      Falls ja, bitte angeben <i>(If yes please specify)</i>						
<b>VERDÄCHTIGTES ARZNEIMITTEL (Suspect Drug)</b>						
Arzneimittel, Darreichungsform, Stärke, Art der Anwendung <i>(Drug, Dosage-form, Strength, Route)</i> <small>(eg. Tab 5mg, oral)</small>	Dosis & Häufigkeit der Anwendung <i>(Dose &amp; frequency)</i>	Chargen-Nr. <i>(Batch no.)</i>	Therapiebeginn TT.MMM.JJ <i>(Therapy Start date dd.mmm.yy)</i>	Therapieende TT.MMM.JJ <i>(Therapy Stop date dd.mmm.yy)</i>	Kausalzusammenhang 1 = es besteht kein Zusammenhang 2 = es besteht ein Zusammenhang <i>(Causal relationship)</i> 1 = Not related 2 = Related	Indikation <i>(Indication for use of drug)</i>
			- -	- -		
			- -	- -		
			- -	- -		
			- -	- -		
<b>WEITERE ARZNEIMITTEL (OTHER MEDICATION)</b>						
(Arzneimittel, die in den 3 Monaten vor Beginn des UEs eingenommen wurden - kann als Kopie der Krankenakte beigelegt werden, falls diese aktuell ist) <i>(Medication taken during the past 3 months prior to the event - May be supplied as a copy of Medical file if up to date)</i>						
Arzneimittel, Darreichungsform, Stärke, Art der Anwendung <i>(Drug, Dosage-form, Strength, Route)</i> <small>(eg. Tab 5mg, oral)</small>	Dosis & Häufigkeit der Anwendung <i>(Dose &amp; frequency)</i>	Therapiebeginn TT.MMM.JJ <i>(Therapy Start date dd.mmm.yy)</i>	Therapieende TT.MMM.JJ <i>(Therapy Stop date dd.mmm.yy)</i>	Kausalzusammenhang 1 = es besteht kein Zusammenhang 2 = es besteht ein Zusammenhang <i>(Causal relationship)</i> 1 = Not related 2 = Related	Indikation <i>(Indication for use of drug)</i>	
		- -	- -			
		- -	- -			
		- -	- -			
		- -	- -			
		- -	- -			
		- -	- -			
		- -	- -			
<b>GETROFFENE MASSNAHME (VERDÄCHTIGTES ARZNEIMITTEL) (ACTION TAKEN, SUSPECT DRUG)</b>						
<input type="checkbox"/> unverändert fortgesetzt <i>(Continued unchanged)</i> <input type="checkbox"/> fortgesetzt, Dosis oder Behandlungsregime geändert, bitte genau angeben: <i>(Continued, dose or dose regimen changed, specify)</i> _____ <input type="checkbox"/> Abgesetzt <i>(Withdrawn)</i> <input type="checkbox"/> Nicht zutreffend <i>(Not applicable)</i>						
<b>MELDUNG (NOTIFICATION)</b>						
<input type="checkbox"/> Erstmeldung <i>(Initial report)</i> Name: _____ Unterschrift <i>(Signature)</i> _____		<input type="checkbox"/> Folgemeldung <i>(Follow-up report)</i>		<input type="checkbox"/> Abschlussmeldung <i>(Final report)</i> Titel <i>(Title)</i> _____ Datum <i>(Date)</i> - -		

## Kontaktdaten

**Ansprechpartner bei der Firma Celgene für Meldungen von unerwünschten Ereignissen, bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft und bei Fragen zum Risikomanagement von Celgene-Produkten und zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:**

Celgene GmbH  
Arzneimittelsicherheit  
Joseph-Wild-Straße 20  
81829 München

Telefon: +49/(0) 89/45 15 19-360  
Telefax: 0800 724 04 33

E-Mail: [drugsafety-germany@celgene.com](mailto:drugsafety-germany@celgene.com)



**Notizen**

Lined area for taking notes.



