

Lenalidomid TEVA

Informationen zu Indikationen und Dosierung sowie wichtige Hinweise zu Risiken von Lenalidomid TEVA



Angaben zu den zugelassenen Indikationen und weitere Informationen entnehmen Sie bitte immer der aktuell gültigen Fachinformation von Lenalidomid TEVA.

Gerne können Sie diese bei TEVA Österreich telefonisch unter **+43 (0)1 97007-0** oder per E-Mail **signal@ratiopharm.at** anfordern.

Nachfolgende Informationen laut Fachinformation mit Stand der Information: Oktober 2021

Indikationen – Lenalidomid TEVA

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

UND

ist als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind

UND

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

UND

ist als Monotherapie indiziert 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, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind

UND

ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

UND

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

Wenn Lenalidomid TEVA in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind vor Therapiebeginn die jeweiligen Fachinformationen zu beachten.

Dosierung

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ und/oder die Zahl der Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ 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. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

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

Die Behandlung mit Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (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 1–14 jedes 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Bortezomib ist als subkutane Injektion ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche) zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage-Zyklus zu geben. Zusätzliche Informationen zur Dosierung, zum Behandlungsschema und zu Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die zusammen mit Lenalidomid angewendet werden, sind Abschnitt 5.1 sowie den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

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

Die Behandlung mit Lenalidomid 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen in Kombination mit Dexamethason fortsetzen. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

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

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder die Zahl der Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ 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 $0,18 \text{ mg}/\text{kg}$ oral an den Tagen 1–4 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, Prednison $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 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. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der

aktuellen Fachinformation beschrieben.

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 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. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

Multipl. Myelom mit mindestens einer Vortherapie

Die Behandlung mit Lenalidomid darf nicht begonnen werden, wenn die ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ und/oder die Zahl der Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ oder, abhängig von der Knochenmarksinfiltration durch Plasmazellen, die Zahl der Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ 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. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

MDS

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

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 10 mg oral einmal taglich an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

Mantelzell-Lymphom

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25mg oral einmal täglich an den Tagen 1-21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Schritte zur Dosisreduktion sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

Follikuläres Lymphom

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

Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 20 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen für bis zu 12 Behandlungszyklen. Die empfohlene Initialdosis Rituximab beträgt 375 mg/m² intravenös 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 sind im Abschnitt 4.2 der aktuellen Fachinformation beschrieben.

Wichtige Hinweise zu Risiken von Lenalidomid TEVA

Dieser Abschnitt enthält Hinweise für Ärzte und Apotheker zur Minimierung der wichtigsten Risiken, die mit der Anwendung von Lenalidomid verbunden sind.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen und den empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte der aktuell gültigen Fachinformation (Fachinformation, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare- Reaktion und Tumorlysesyndrom

Da Lenalidomid eine antineoplastische Wirkung besitzt, kann es zu den Komplikationen eines Tumorlysesyndroms (TLS) kommen. Fälle von TLS und Tumor-Flare-Reaktionen (TFR), einschließlich tödlich verlaufender Fälle, wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der aktuellen Fachinformation). Patienten mit einer hohen Tumormasse 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.

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

Mantelzell-Lymphom

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

Folikuläres Lymphom

Eine sorgfältige Überwachung und Untersuchung auf eine TFR wird empfohlen. Die Tumor-Flare Reaktion kann eine PD imitieren. Patienten, bei denen eine Grad-1- und Grad-2-TFR auftrat, wurden mit Kortikosteroiden, NSAR und/oder Opioid-Analgetika zur Kontrolle der TFR-Symptome behandelt. Die Entscheidung für therapeutische Maßnahmen bei einer TFR sollte nach sorgfältiger klinischer

scher Beurteilung des einzelnen Patienten getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

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 der aktuellen Fachinformation).

Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen

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 multiplen Myelom wurde bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison bis zur Progression erhielten (1,75 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Melphalan in Kombination mit Prednison (0,36 pro 100 Personenjahre) ein 4,9-facher Anstieg der Inzidenzrate hämatologischer SPM (Fälle von AML, MDS) beobachtet.

Ein 2,12-facher Anstieg der Inzidenzrate solider SPM wurde bei Patienten, die Lenalidomid (9 Zyklen) in Kombination mit Melphalan und Prednison erhielten (1,57 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Melphalan in Kombination mit Prednison (0,74 pro 100 Personenjahre), beobachtet.

Bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression oder für 18 Monate erhielten, war die Inzidenzrate hämatologischer SPM (0,16 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (0,79 pro 100 Personenjahre) nicht erhöht.

Ein 1,3-facher Anstieg der Inzidenzrate solider SPM wurde bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression oder für 18 Monate erhielten (1,58 pro 100 Personenjahre) im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (1,19 pro 100 Personenjahre) beobachtet.

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen 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 neu diagnostizierten multiplen Myelom (NDMM) nach Stammzelltransplantation relevant. Gleichwohl dieses Risiko noch nicht vollständig charakterisiert wurde, sollte es bei der Erwägung und Anwendung von Lenalidomid unter diesen Rahmenbedingungen beachtet werden.

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

Das Risiko für das Auftreten hämatologischer SPM muss vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und ASZT berücksichtigt werden. Die Ärzte sollten die Patienten vor und während der Behand-

lung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

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

Karyotyp:

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

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

TP53-Status:

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

Sicherheitshinweise bei 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.

Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen bei follikulärem Lymphom

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

Nicht-melanozytäre Malignome der Haut stellen identifizierte Risiken dar und umfassen Plattenepithel- oder Basalzellkarzinome der Haut. Die behandelnden Ärzte sollten Patienten im Hinblick auf die Entwicklung von SPMs überwachen. Sowohl der potenzielle Nutzen von Lenalidomid als auch das Risiko von SPM sollten berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Lenalidomid in Erwägung gezogen wird.