



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken– Verordner

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Lenalidomid verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Lenalidomid STADA.

Dieser Leitfaden enthält zusätzlich zu der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) weitere Sicherheitshinweise zur Verordnung und Abgabe von Lenalidomid sowie Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm.

Es ist eine Anforderung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, dass alle Angehörigen der Heilberufe, die Lenalidomid STADA verschreiben oder abgeben, diesen Leitfaden aufmerksam lesen und sicherstellen, dass Patienten alle Informationen verstanden haben, bevor sie die Therapie mit Lenalidomid STADA beginnen.

Inhalt

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | Gesamtübersicht der Informationsmaterialien..... | 3 |
| 2 | Indikationen | 4 |
| 3 | Dosierung | 4 |
| 3.1 | Neu diagnostiziertes multiples Myelom | 4 |
| | Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer autologen Stammzell-transplantation (ASZT) | 4 |
| | Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason bis zur Progression der Erkrankung bei Patienten, die nicht transplantierbar sind | 4 |
| | Lenalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gefolgt von Lenalidomid und Dexamethason bis zur Krankheitsprogression bei nicht transplantierbaren Patienten..... | 5 |
| | Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bei nicht transplantierbaren Patienten..... | 5 |
| 3.2 | Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie..... | 5 |
| 3.3 | MDS..... | 5 |
| 3.4 | Mantelzell-Lymphom | 6 |
| 3.5 | Folikuläres Lymphom..... | 6 |
| 4 | Sicherheitshinweise | 6 |
| 4.1 | Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare-Reaktion bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom und follikulärem Lymphom..... | 6 |
| 4.2 | Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen..... | 7 |
| 4.3 | Sicherheitshinweise zur Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei Patienten mit MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko..... | 7 |
| 5 | Sicherheitsinformationen zur Verhinderung einer Schwangerschaft unter der Therapie: Schwangerschaftsverhütungsprogramm | 8 |
| 5.1 | Einleitung | 8 |
| 5.2 | Modalitäten für die Verschreibung und Abgabe | 9 |
| 5.3 | Einteilung „NICHT gebärfähig“ bzw. „gebärfähig“ | 9 |
| 5.4 | Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für gebärfähige Patientinnen..... | 10 |
| | Methoden zur Empfängnisverhütung | 10 |
| | Schwangerschaftstests..... | 11 |
| 5.5 | Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für männliche Patienten | 13 |
| 5.6 | Entscheidungsbaum je Patientengruppe mit Übersicht des Schwangerschaftsverhütungsprogramms..... | 14 |
| | Evaluierung des neuen Patienten: | 14 |
| | Evaluierung der neuen Patientin: NICHT gebärfähig | 15 |
| | Evaluierung der neuen Patientin: gebärfähig | 16 |
| 6 | Handhabung des Arzneimittels und Verbleib nicht verbrauchter Arzneimittel | 17 |
| 7 | Blutspende..... | 18 |
| 8 | Maßnahmen im Falle einer vermuteten Schwangerschaft unter Lenalidomid | 18 |
| 9 | Meldung von Nebenwirkungen | 18 |

1. Gesamtübersicht der Informationsmaterialien

Der behandelnde Arzt* erhält folgende Unterlagen zum Therapiebeginn mit Lenalidomid STADA:

1. eine für den Arzt bestimmte Information: „Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel und Anwendungsrisiken – Verordner“ (der hier vorliegende Leitfaden).
2. einen Umschlag für jeden Patienten: „Wichtige Unterlagen zum Therapiebeginn mit Lenalidomid STADA“. In diesem Umschlag sind die Informationsmaterialien sowohl für den Arzt als auch für den einzelnen Patienten im Set zusammengestellt:
 - 2.1. Checklisten für die Beratung der Patienten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:
 - für gebärfähige Patientinnen
 - für nicht gebärfähige Patientinnen
 - für männliche Patienten
 - 2.2. Einverständniserklärung vor Einleitung der Behandlung mit Lenalidomid STADA:
 - für gebärfähige Patientinnen
 - für nicht gebärfähige Patientinnen
 - für männliche Patienten
 - 2.3. Formular zur Erfassung einer Schwangerschaft unter Lenalidomid-Exposition
 - 2.4. Patientenleitfaden „Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten“ zuzüglich der aktuellen Gebrauchsinformation
 - 2.5. „Therapiepass Lenalidomid STADA“
 - 2.6. Fachinformation Lenalidomid STADA
 - 2.7. Gebrauchsinformation Lenalidomid STADA.

Die oben genannten Unterlagen können kostenfrei bestellt werden (Kontaktdaten siehe letzte Seite dieses Leitfadens).

*In dem vorliegenden Leitfaden wird zur besseren Lesbarkeit die männliche Form verwendet; „Arzt“ steht bspw. also auch für „Ärztin“, usw. In allgemeinen und nicht geschlechtsspezifischen Aussagen steht „Patient“ auch für „Patientin“.

2 Indikationen

Lenalidomid STADA ist indiziert:

- als **Monotherapie** für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation
- als **Kombinationstherapie** für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind, mit:
 - Dexamethason
 - oder Bortezomib und Dexamethason
 - oder Melphalan und Prednison
- **in Kombination** mit Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
- als **Monotherapie** 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
- als **Monotherapie** für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom
- **in Kombination** mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a).

3 Dosierung

3.1 Neu diagnostiziertes multiples Myelom

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

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

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

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

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.

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

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

Die empfohlene Initialdosis **Lenalidomid** beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1-14 jedes 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. **Bortezomib** ist als subkutane Injektion (1,3 mg/m² Körperoberfläche) zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 jedes 21-Tage-Zyklus zu geben. 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.

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

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

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 STADAs Monotherapie wie folgt: 10 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen, bis zur Progression der Erkrankung.

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

3.2 Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie

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.

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

3.3 MDS

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

3.4 Mantelzell-Lymphom

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

3.5 Follikuläres Lymphom

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

4 Sicherheitshinweise

In diesem Abschnitt werden Hinweise zur Minimierung der **wichtigsten Risiken** unter Anwendung von Lenalidomid vorgestellt.

Ausführliche Informationen zu den Nebenwirkungen und den empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte den folgenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Fachinformation:

- 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“
- 4.3 „Gegenanzeigen“
- 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“
- 4.8 „Nebenwirkungen“.

4.1 Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare-Reaktion bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom und follikulärem Lymphom

Eine Tumor-Flare-Reaktion (TFR) wurde bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Mantelzell-Lymphom, die mit Lenalidomid behandelt wurden, und bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, häufig beobachtet und gelegentlich bei Patienten mit Lymphomen, die mit Lenalidomid behandelt wurden.

Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn sind für das Auftreten einer TFR gefährdet. Daher muss bei diesen Patienten eine Lenalidomid-Behandlung vorsichtig eingeleitet werden. Eine engmaschige Überwachung mit geeigneten Vorsichtsmaßnahmen muss insbesondere während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung getroffen werden.

Nach Ermessen des behandelnden Arztes kann Lenalidomid bei Patienten mit einer Grad- 1 oder Grad- 2-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 wieder aufzunehmen. Die Patienten können zur Kontrolle der Symptome entsprechend den Behandlungsleitlinien für eine Grad- 1 und Grad- 2-TFR behandelt werden.

4.2 Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen

Das Risiko des Auftretens von hämatologischen sekundären Primärmalignomen (SPM) muss vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid wie folgt berücksichtigt werden:

- entweder in Kombination mit Melphalan
- oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und autologer Stammzelltransplantation.

Ärzte sollten Patienten vor und während der Behandlung mithilfe der üblichen Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung hinsichtlich des Auftretens von SPM sorgfältig untersuchen und gegebenenfalls eine Therapie einleiten.

Ein Anstieg von SPM wurde in klinischen Studien bei vorbehandelten Myelom-Patienten unter Lenalidomid / Dexamethason 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.

Ein Anstieg der Inzidenzrate hämatologischer SPM (Fälle von akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischer Syndrome) wurde in klinischen Studien zum neu diagnostizierten multiplen Myelom bei Patienten beobachtet, die mit Lenalidomid in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Dieser Anstieg wurde nicht bei Patienten beobachtet, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison.

Ein Anstieg der Inzidenzrate solider SPM wurde bei Patienten beobachtet, die Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison erhielten im Vergleich zu Melphalan in Kombination mit Prednison, und bei Patienten, die Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason erhielten im Vergleich zu Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

4.3 Sicherheitshinweise zur Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei Patienten mit 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. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid bei einem mit del(5q) und komplexer Zytogenetik assoziierten MDS ist nicht bekannt (s. Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Zusätzlich ist bei 20 bis 25 %

der Niedrig- und Intermediär-1-Risiko MDS Patienten mit del(5q) eine TP53 Mutation vorhanden, die mit einem höheren Risiko der Progression zu AML assoziiert ist.

5 Sicherheitsinformationen zur Verhinderung einer Schwangerschaft unter der Therapie: Schwangerschaftsverhütungsprogramm

5.1 Einleitung

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Thalidomid ist eine bekannte teratogene Substanz: Ehemals unter dem Namen Contergan® vertrieben, verursacht sie beim Menschen schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen. Bei Einnahme von Lenalidomid während der Schwangerschaft ist ein teratogener Effekt zu erwarten. Eine während der Entwicklung von Lenalidomid durchgeführte Studie zur embryofetalen Entwicklung an Affen zeigte, dass die Gabe von Lenalidomid (Dosierung bis 4 mg/kg/Tag) beim Nachwuchs von trächtigen weiblichen Affen zu Fehlbildungen, einschließlich nicht geöffnetem Anus oder Fehlbildungen der oberen bzw. unteren Extremitäten (verkrümmte, verkürzte, missgebildete, malrotierte und/oder fehlende Gliedmaße, Oligo- und / oder Polydaktylie) führt. Thalidomid hat in derselben Studie zu ähnlichen Fehlbildungen geführt.

Arzneimittel, welche die Substanz Lenalidomid enthalten, dürfen niemals von Frauen eingenommen werden:

- die schwanger sind oder stillen
- die schwanger werden könnten, wenn die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms nicht eingehalten werden.

Das Schwangerschaftsverhütungsprogramm ist notwendig, da Lenalidomid schwere Fehlbildungen oder sogar den Tod des ungeborenen Kindes verursachen kann, wenn eine Einnahme während der Schwangerschaft erfolgt.

Beim Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramm ist zu beachten:

- Es ist eine Anforderung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, dass alle Ärzte diesen Leitfaden gelesen und verstanden haben, bevor sie Lenalidomid einem Patienten verordnen oder dieses Arzneimittel an einen Patienten abgeben
- Die Vorgaben des 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
- Alle **gebärfähigen Frauen** und alle **Männer** müssen bei Behandlungsbeginn mit Lenalidomid über die Notwendigkeit einer **Schwangerschaftsverhütung** beraten und im Laufe der Behandlung daran erinnert werden. Zu diesem Zweck eignen sich die Checklisten, die Hilfestellung und Informationen über das Vorgehen zum Schutze ungeborenen Lebens bei den verschiedenen Patientengruppen geben
- **Alle Patienten** sollten in der Lage sein, die Anforderungen für eine sichere Anwendung von Lenalidomid zu erfüllen. Jeder Patient muss mit dem **Leitfaden für die sichere Anwendung (Patienten)** und dem **Therapiepass** ausgestattet werden

- Eine **Einverständniserklärung** vor Einleitung der Behandlung mit Lenalidomid muss sowohl vom Patienten als auch vom verschreibenden Arzt vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid ausgefüllt und unterschrieben werden. Das Dokument muss in der Patientenakte aufbewahrt und eine Kopie dem Patienten ausgehändigt werden.

Eine **Übersicht des Schwangerschaftsverhütungsprogramms** und die **Unterscheidung der Patientengruppen** sind in einem Entscheidungsbaum in diesem Leitfaden dargestellt.

5.2 Modalitäten für die Verschreibung und Abgabe

Die Patienten müssen über alle Aspekte der Lenalidomid-Behandlung aufgeklärt werden. Bei Arztwechsel ist eine erneute Aufklärung vorzunehmen. Nach erfolgter Aufklärung ist eine **Einverständniserklärung zu unterzeichnen** (siehe Formblätter im Patientenset „*Wichtige Unterlagen zum Therapiebeginn mit Lenalidomid STADA*“).

Ebenso müssen dem Patienten eine **entsprechende Patienteninformation** („*Leitfaden für die sichere Anwendung–Patienten*“) sowie **ein Therapiepass** ausgehändigt werden.

Die erfolgte Aufklärung wird beim Patienten vor Abgabe des Arzneimittels im **Therapiepass für Patienten** dokumentiert.

Bei **gebärfähigen Frauen** ist vor jeder Verschreibung zusätzlich ein negatives Schwangerschaftstest erforderlich. Der entsprechende Eintrag wird im Therapiepass der gebärfähigen Patientin vom Arzt vorgenommen.

Ein Rezept darf für die folgende Behandlungsdauer ausgestellt werden:

- bei gebärfähigen Frauen von **maximal 4 Wochen**
- bei allen anderen Patienten von **maximal 12 Wochen**.

5.3 Einteilung „NICHT gebärfähig“ bzw. „gebärfähig“

Bei der Aufklärung der Patienten und bei den notwendig werdenden Sicherheitsmaßnahmen vor, während und nach der Therapie muss unterschieden werden zwischen:

- gebärfähigen Patientinnen
- nicht gebärfähigen Patientinnen
- männlichen Patienten.

Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten gilt nur dann als **NICHT gebärfähig**, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Alter ≥ 50 Jahre und seit ≥ 1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch (eine Amenorrhö nach einer Krebstherapie oder während der Stillzeit schließt Gebärfähigkeit nicht aus)
- vorzeitige Ovarialinsuffizienz durch einen Facharzt für Gynäkologie bestätigt
- frühere bilaterale Salpingo-Oophorektomie oder Hysterektomie
- XY-Genotyp, Turner-Syndrom, Uterusagenesie.

Weiterhin als gebärfähig gelten Frauen, für welche keines der o. g. Kriterien zutrifft.

Die Patientin muss an einen Gynäkologen zur Abklärung überwiesen werden, wenn der Status bzgl. der Gebärfähigkeit nicht eindeutig geklärt werden kann.

5.4 Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für gebärfähige Patientinnen

Gebärfähige Frauen dürfen niemals Lenalidomid einnehmen, wenn sie schwanger sind oder stillen. Eine Frau, die schwanger werden kann (auch wenn sie keine Schwangerschaft plant), darf niemals Lenalidomid einnehmen, außer wenn die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden.

Eine Aufklärung aller gebärfähigen Patientinnen hinsichtlich der Teratogenität von Lenalidomid und eine Beratung der Notwendigkeit einer zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung sind unerlässlich. Eine Exposition des ungeborenen Kindes muss vermieden werden.

Alle gebärfähigen Frauen (selbst wenn sie amenorrhöisch sind) müssen:

- mindestens eine **zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung** anwenden

ODER

- eine absolute und ständige **sexuelle Enthaltbarkeit** zusichern (dies muss jeweils monatlich erneut bestätigt werden) UND einen medizinisch überwachten negativen Schwangerschaftstest vorweisen
 - mindestens 4 Wochen **vor Beginn** der Behandlung mit Lenalidomid
 - **während der Behandlung mit Lenalidomid** (auch während Einnahmepausen) und
 - für mindestens 4 Wochen **nach Beendigung** der Behandlung mit Lenalidomid.

Methoden zur Empfängnisverhütung

Geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung sind beispielsweise:

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

Die kombinierten oralen Kontrazeptiva werden wegen erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien nicht empfohlen:

- bei Patientinnen mit multiplen Myelom, die Lenalidomid im Rahmen einer Kombinationstherapie einnehmen
- bei Patientinnen mit multiplen Myelom, die eine Lenalidomid-Monotherapie anwenden (in geringerem Maße).

Wenn die Patientin gegenwärtig ein kombiniertes orales Kontrazeptivum anwendet, sollte sie auf eine der oben angegebenen zuverlässigen Methoden umgestellt werden.

Das Risiko für eine venöse Thromboembolie bleibt für 4–6 Wochen nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums weiter bestehen.

Die Wirksamkeit kontrazeptiver Steroide könnte während einer gleichzeitigen Behandlung mit Dexamethason reduziert sein.

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.

Die Insertion Kupfer-freisetzender Intrauterinpessare wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da potentiell Risiken für Infektionen zum Zeitpunkt der Insertion sowie für menstruellen Blutverlust bestehen. Dies könnte Patientinnen mit einer Neutropenie oder einer Thrombozytopenie gefährden.

Wenn Ihre Patientin die von ihr angewandte Verhütungsmethode ändern oder beenden muss, muss sie die Notwendigkeit verstehen, dies vorab zu besprechen mit:

- dem Arzt, der ihr die Empfängnisverhütung verordnet hat und
- dem Arzt, der ihr Lenalidomid verschreibt.

Falls Ihre Patientin keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwendet, muss sie zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, damit eine Empfängnisverhütung eingeleitet werden kann. Es ist wichtig Ihrer Patientin mitzuteilen, dass sie den Arzt, der die Verhütungsmethode verschreibt, über die Behandlung mit Lenalidomid informieren muss.

Falls eine gebärfähige Frau während der Behandlung mit Lenalidomid heterosexuellen Geschlechtsverkehr hat, ohne eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden, oder wenn sie aus irgendeinem Grund glaubt schwanger zu sein, muss sie die Behandlung unverzüglich abbrechen und sofort ihren Arzt informieren.

Schwangerschaftstests

Bei allen gebärfähigen Frauen muss vor jeder Lenalidomid-Verordnung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Ein Schwangerschaftstest ist selbst dann erforderlich, wenn die Patientin zusichert, dass sie seit ihrem letzten Schwangerschaftstest keinen Geschlechtsverkehr hatte.

Der Schwangerschaftstest muss medizinisch überwacht sein und eine Sensitivität von mindestens 25 ml. E./ml haben.

Der Schwangerschaftstest muss am Tag der ärztlichen Verschreibung oder in den 3 Tagen vor dem Besuch durchgeführt werden:

- nachdem die Patientin für mindestens 4 Wochen eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet hat und
- mindestens alle 4 Wochen während der Behandlung mit Lenalidomid (auch während Einnahmeunterbrechungen)
- einschließlich mindestens 4 Wochen nach Behandlungsende, außer im Fall einer bestätigten Sterilisation (Tubenligatur).

Dies gilt auch für gebärfähige Patientinnen, die absolute und ständige Enthaltbarkeit praktizieren.

Ein Schwangerschaftstest muss **unverzüglich** durchgeführt werden, wenn:

- bei der Patientin die Menstruationsblutung ausbleibt oder, wenn eine Unregelmäßigkeit bei den Menstruationsblutungen auftritt
- die Patientin Geschlechtsverkehr hatte, ohne eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwendet zu haben und
- sie den Verdacht hat, möglicherweise schwanger zu sein.

Ein Schwangerschaftstest mit negativem Ergebnis muss vorliegen, bevor die Behandlung mit Lenalidomid begonnen oder fortgesetzt werden kann.

Falls bei einer Patientin der Schwangerschaftstest nicht eindeutig negativ ist, gehen Sie bitte wie folgt vor:

- leiten Sie einen sofortigen Behandlungsabbruch ein
- überweisen Sie die Patientin zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Schwangerschaft zur Untersuchung und Beratung an einen Facharzt für Gynäkologie oder führen Sie einen Schwangerschaftstest im Blut durch
- füllen Sie das „*Formular zur Erfassung einer Lenalidomid-Exposition in der Schwangerschaft*“ aus und schicken Sie dieses an die Firma STADA Arzneimittel GmbH. Die Firma STADA Arzneimittel GmbH wird sich mit Ihnen in Verbindung setzen, um den Verlauf der Schwangerschaft zu verfolgen
- melden Sie die Schwangerschaft ebenfalls dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
- überweisen Sie die Patientin zur Untersuchung und Beratung an einen Arzt mit Spezialisierung oder Erfahrung in Teratologie.

Die Behandlung einer gebärfähigen Frau kann erst dann beginnen, wenn die Patientin:

- **seit mindestens 4 Wochen auf mindestens eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung eingestellt ist**
- **oder sich zu absoluter und ständiger Enthaltbarkeit verpflichtet UND der Schwangerschaftstest negativ ist.**

5.5 Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für männliche Patienten

Alle männlichen Patienten müssen hinsichtlich der Teratogenität von Lenalidomid aufgeklärt und bezüglich der Notwendigkeit einer zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung beraten werden. Eine Exposition des ungeborenen Kindes muss vermieden werden. Informieren Sie Ihren Patienten über zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung, die seine Partnerin anwenden kann.

Lenalidomid tritt in der Samenflüssigkeit auf.

Alle männlichen Patienten, die Lenalidomid einnehmen, müssen Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist (s. Abschnitt *Einteilung „NICHT gebärfähig“ bzw. „gebärfähig“*) und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet:

- während der gesamten Dauer der Lenalidomid-Behandlung
- während Einnahmeunterbrechungen und
- für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Lenalidomid-Behandlung.

Dies gilt auch, wenn bei dem Patienten eine Vasektomie durchgeführt wurde. Die Samenflüssigkeit kann auch in Abwesenheit von Spermien immer noch Lenalidomid enthalten.

Die Patienten dürfen während der Behandlung mit Lenalidomid, während Einnahmeunterbrechungen und für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Lenalidomid keinen Samen und kein Sperma spenden.

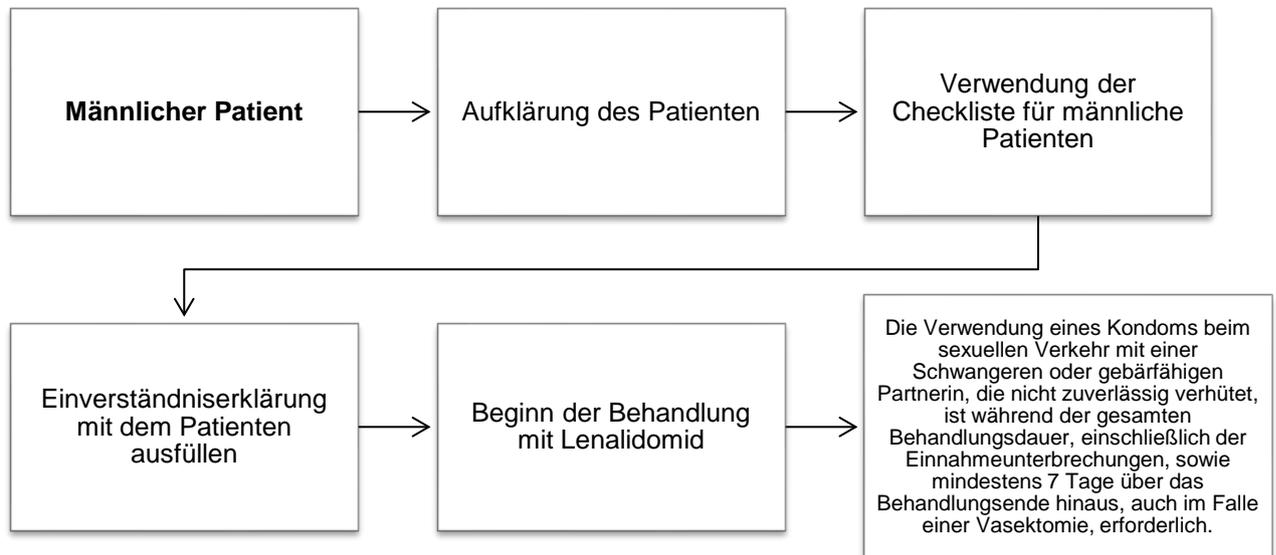
Falls die Partnerin eines männlichen Patienten, der Lenalidomid einnimmt oder die Behandlung mit Lenalidomid erst bis zu 7 Tage zuvor beendet hat, schwanger wird, muss:

- **der behandelnde Arzt des Patienten sowie der Partnerin informiert werden und**
- **die Patientin zur Untersuchung und Beratung an einen Arzt mit Spezialisierung oder Erfahrung in Teratologie überwiesen werden.**

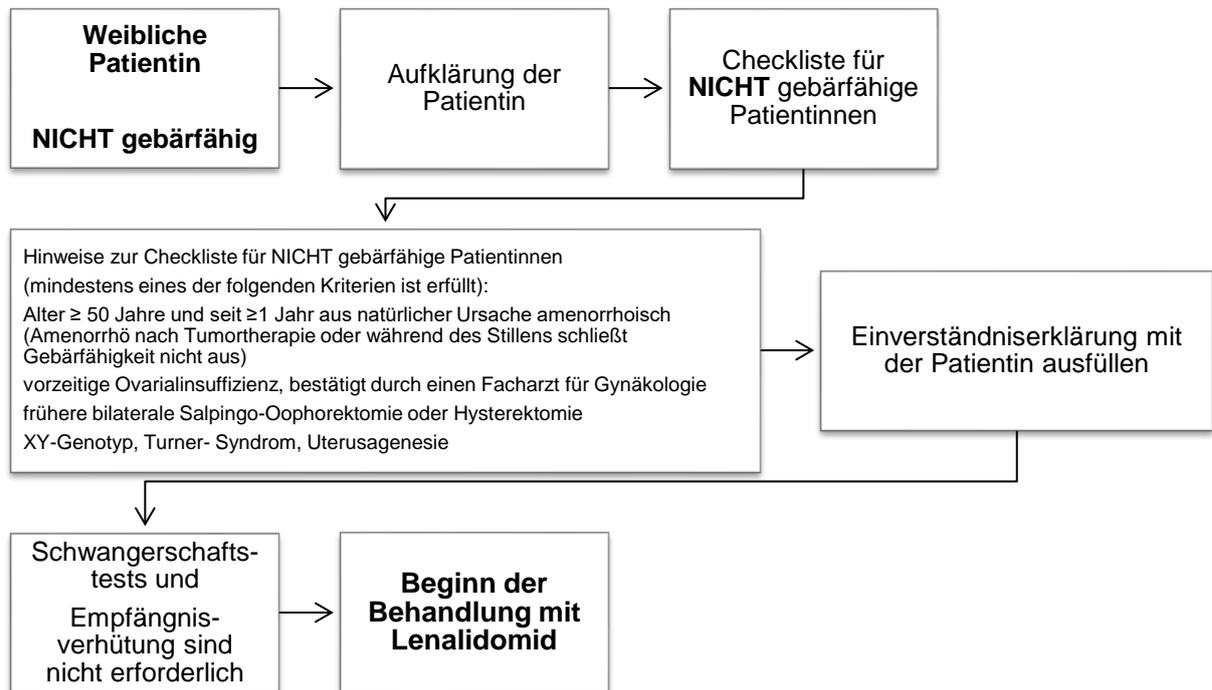
Weiterhin muss der Arzt das BASG und die Firma STADA Arzneimittel GmbH sofort informieren (siehe beiliegendes Meldeformular).

5.6 Entscheidungsbaum je Patientengruppe mit Übersicht des Schwangerschafts- verhütungsprogramms

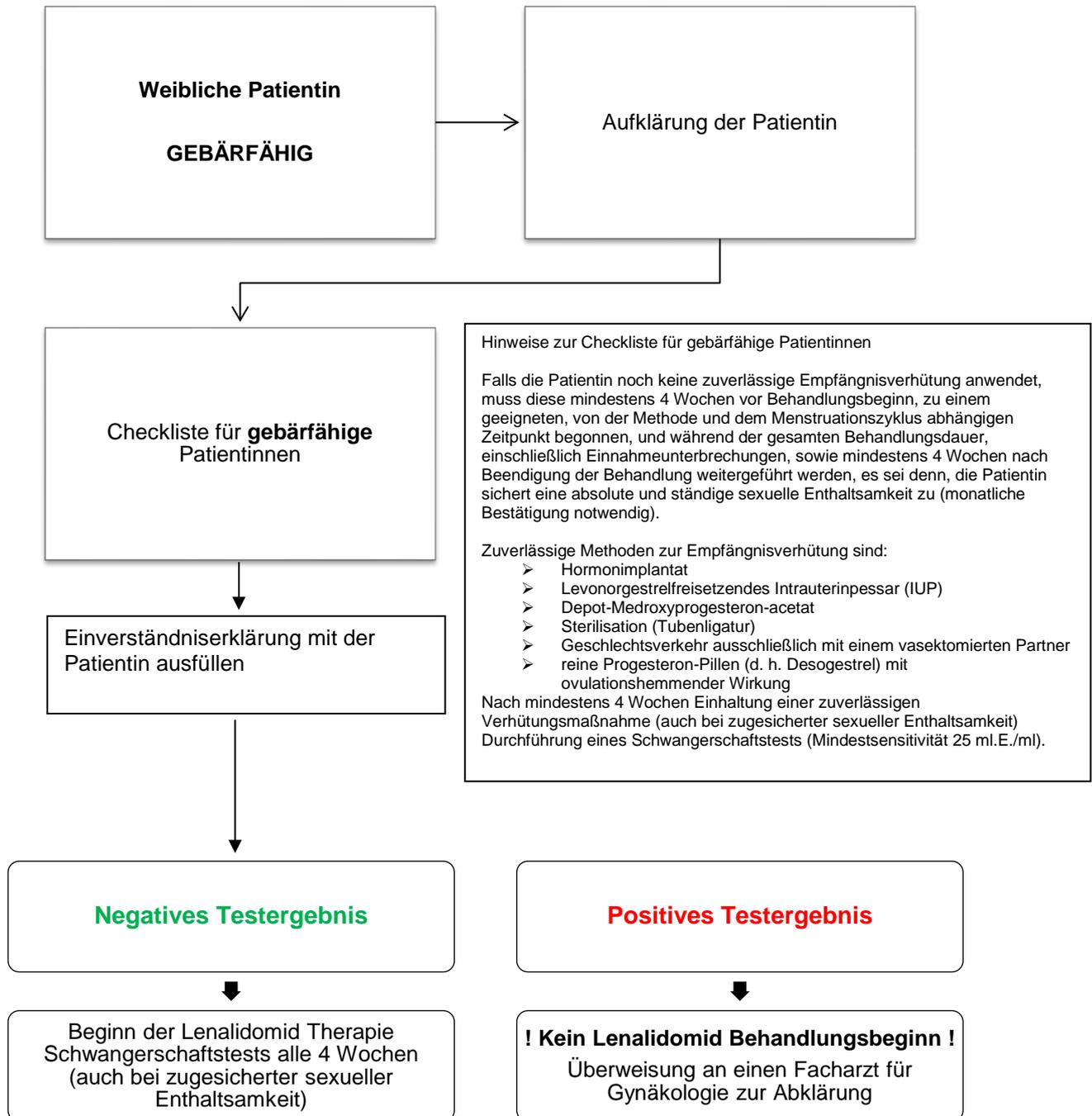
Evaluierung des neuen Patienten:



Evaluierung der neuen Patientin: NICHT gebärfähig



Evaluierung der neuen Patientin: gebärfähig



Sollte trotz aller Vorsichtsmaßnahmen der Verdacht auf eine Schwangerschaft bestehen, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt und die Patientin oder die Partnerin des Patienten an einen Arzt mit Spezialisierung oder Erfahrung in Teratologie überwiesen werden. Die Schwangerschaft ist umgehend dem BASG und der Firma STADA Arzneimittel GmbH anhand des entsprechenden Meldeformulars zu melden.

6 Handhabung des Arzneimittels und Verbleib nicht verbrauchter Arzneimittel

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Es wird empfohlen, nur auf eine Stelle am Ende der Kapsel zu drücken und nicht Druck auf die Mitte oder beide Enden der Kapsel auszuüben, um eine Beschädigung von Kapseln beim Herausdrücken aus der Blisterpackung zu vermeiden. Wenn das Lenalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, muss die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden. Bei Kontakt von Lenalidomid mit Schleimhäuten müssen diese sofort gründlich mit Wasser gespült werden.

Angehörige der Heilberufe und Pflegekräfte müssen folgende Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung eines möglichen Kontakts ergreifen:

- Tragen Sie bei der Handhabung der Blister oder Kapseln Einmalhandschuhe
- Vermeiden Sie einen möglichen Hautkontakt durch Verwendung einer geeigneten Technik beim Ausziehen der Handschuhe
- Geben Sie die Handschuhe in einen verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen und entsorgen Sie diesen vorschriftsgemäß
- Waschen Sie Ihre Hände nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich mit Wasser und Seife
- Öffnen Sie keine beschädigte Kartonverpackung
- **Verschließen Sie sofort die Kartonverpackung**, wenn eine Blisterpackung beschädigt oder undicht ist, oder wenn Sie feststellen, dass Kapseln beschädigt oder undicht sind:
 - Geben Sie das Produkt in einen verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen
 - Geben Sie die nicht verwendete Packung so bald wie möglich an Ihren Apotheker zur sicheren Entsorgung zurück
- Geben Sie ein feuchtes Tuch über den Bereich mit ausgetretenem Pulver, um die Ausbreitung in der Luft gering zu halten, wenn Kapseln zerquetscht oder zerbrochen sind. Geben Sie reichlich Flüssigkeit dazu, damit sich das Pulver löst. Reinigen Sie den Bereich nach der Entsorgung gründlich mit Wasser und Seife und trocknen Sie ihn
- Geben Sie alle kontaminierten Materialien in einen verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen und entsorgen Sie diesen vorschriftsgemäß.

Bitte informieren Sie STADA Arzneimittel GmbH (Kontakt Daten siehe Abschnitt *Meldung von Nebenwirkungen*).

Sie dürfen die Blisterpackung oder die Kapseln nicht handhaben, wenn Sie schwanger sind oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger sein könnten.

Die Patienten müssen dringend darauf hingewiesen werden, dass sie Lenalidomid in keinem Fall an andere Personen weitergeben dürfen. Nicht verbrauchte Kapseln müssen am Ende der Behandlung an die Apotheke zurückgegeben werden. Apotheken können nicht verbrauchte Kapseln durch den Logistikdienstleister, der das Arzneimittel ausliefert,

kostenlos abholen lassen.

7 Blutspende

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

8 Maßnahmen im Falle einer vermuteten Schwangerschaft unter Lenalidomid

Sollte trotz aller Vorsichtsmaßnahmen eine unter Lenalidomid-Therapie aufgetretene Schwangerschaft vermutet werden oder bestehen (gebärfähige Patientin oder gebärfähige Partnerin eines Patienten), muss:

- die Lenalidomid Behandlung bei der Patientin **sofort** abgesetzt werden
- die Patientin / Partnerin eines Patienten zur Untersuchung und Beratung an einen Arzt mit Spezialisierung oder Erfahrung in Teratologie überwiesen werden
- die Schwangerschaft oder der Schwangerschaftsverdacht **sofort** dem BASG und der Firma STADA Arzneimittel GmbH gemeldet werden (siehe dazu das in diesem Umschlag beiliegende Schwangerschaftsformular).

Die Firma STADA Arzneimittel GmbH wird sich im Falle einer Schwangerschaft mit Ihnen als dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, um den Verlauf der Schwangerschaft zu verfolgen.

9 Meldung von 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, A-1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>, anzuzeigen.

Kontaktdetails der Firma STADA Arzneimittel GmbH für Meldungen von unerwünschten Ereignissen, bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft, bei Fragen zum Risikomanagement von STADA-Produkten und zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36
A-1190 Wien
Tel.: (01) 367 85 85 - 0
E-Mail: office@stada.at
<https://www.stada.at>

Zur Meldung einer Schwangerschaft verwenden Sie bitte das beiliegende Formular.

