LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN – ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt. 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 lenalidomidhaltigen Arzneimitteln.

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

INHALT

Gesamtübersicht der Informationsmaterialien 3

Indikationen 4

Dosierung 4

Sicherheitshinweise 5
Sicherheitshinweise zur Tumor-Flare-Reaktion bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom und follikulärem Lymphom 5
Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen 6
Sicherheitshinweise zur Progression zur akuten myeloischen Leukämie bei Patieren mit MDS mit Niedrig- und Intermediär-1-Risiko 6

Sicherheitsinformationen zur Verhinderung einer Schwangerschaft unter der Therapie – Schwangerschaftsverhütungsprogramm 7
Einleitung 7
Modalitäten für die Verschreibung und Abgabe 7
Einleitung „nicht gebärfähig" bzw „gebährfähig" 9
Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für gebährfähige Patientinnen 9
Hinweise zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für männliche Patienten 10
Eintscheidungsbaum mit Übersicht des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Unterscheidung der Patientengruppen 13

Handhabung des Arzneimittels und Verbleib nicht verbrauchter Arzneimittel 14

Blutspende 14

Maßnahmen im Falle einer vermuteten Schwangerschaft unter Lenalidomid 15

Meldung von Nebenwirkungen 15

GESAMTÜBERSICHT DER INFORMATIONSMATERIALIEN

Dem behandelnden Arzt* steht ein „Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe" (der hier vorliegende Leitfaden) zur Verfügung.

Für jeden Patienten steht dem Arzt zusätzlich ein Set (sog. „Patienten-Startkit"): „Wichtige Unterlagen zum Therapiebeginn mit Lenalidomid" zur Verfügung. Dieses enthält sowohl Informationsmaterialien für den Arzt als auch für den einzelnen Patienten.

Inhalt von „Wichtige Unterlagen zum Therapiebeginn mit Lenalidomid":

1. Checklisten für die Beratung der Patienten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:
    - für gebährfähige Patientinnen
    - für nicht gebährfähige Patientinnen
    - für männliche Patienten

2. Einverständniserklärung vor Einleitung der Behandlung mit Lenalidomid:
    - für gebährfähige Patientinnen
    - für nicht gebährfähige Patientinnen
    - für männliche Patienten

3. Formular für Berichte über unerwünschte Ereignisse

4. Formular zur Erfassung einer Schwangerschaft unter Lenalidomid-Exposition

5. Patientenleitfaden „Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten"

6. „Patientenkarte zur sicheren Anwendung"

Empfehlen Sie Ihren Patienten, die aktuelle Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) zu lesen.

Die oben genannten Unterlagen, sowie die aktuelle Fach- und Gebrauchsinformation können kostenfrei bestellt und auf den Internetseiten der jeweiligen Pharmazeutischen Unternehmer heruntergeladen 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".

INDIKATIONEN*

Lenalidomidhaltige Arzneimittel sind indiziert:

- als **Monotherapie** für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation
- als **Kombinationstherapie** mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind
- 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).

*Bitte beachten Sie, dass möglicherweise nicht alle Präparate für alle Indikationen zugelassen sind.

DOSIERUNG

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Lenalidomid Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer autologen Stammzell-transplantation (ASZT)
Die empfohlene Initialdosis **Lenalidomid** beträgt kontinuierlich 10 mg oral einmal täglich (an den Tagen 1 bis 28 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen), wobei diese Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder Unverträglichkeit fortgesetzt wird. Die Dosis kann nach 3 Zyklen Lenalidomid-Erhaltungstherapie auf 15 mg einmal täglich oral erhöht werden, sofern der Patient die Behandlung verträgt. 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. 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/m^2 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. 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 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 Fachinformation beschrieben.

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

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.

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.

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/m^2 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 Fachinformation beschrieben.

SICHERHEITSHINWEISE

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 4.3 „Gegenanzeigen", Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" und Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen") zu entnehmen.

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. 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.

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

Sicherheitshinweise zu sekundären Primärmalignomen

Das Risiko des Auftretens von hämatologischen sekundären Primärmalignomen (SPM) muss vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid entweder in Kombination mit Melphalan oder unmittelbar nach hochdosierter Melphalantherapie und autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt werden. 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.

In klinischen Studien wurde bei vorbehandelten Myelompatienten ein Anstieg von SPM 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 Stammzell-transplantation 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).

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.

SICHERHEITSINFORMATIONEN ZUR VERHINDERUNG EINER SCHWANGERSCHAFT UNTER DER THERAPIE – SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNGSPROGRAMM

Einleitung

Lenalidomid ist strukturverwandt zu Thalidomid. Es ist bekannt, dass Thalidomid (ehemals unter dem Namen Contergan® vertrieben) eine beim Menschen teratogen wirkende Substanz ist, die schwere, lebensbedrohliche Fehlbildungen verursacht. 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 Gliedmaßenteile, Oligo- und / oder Polydaktylie) führt. Thalidomid hat in derselben Studie zu ähnlichen Fehlbildungen geführt.

Arzneimittel mit Lenalidomid dürfen niemals von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder stillen, und sie dürfen niemals von Frauen eingenommen werden, die schwanger werden könnten, wenn die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms nicht eingehalten werden.

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

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.

Das Arzneimittel darf nur gemäß dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm und auf einem Sonderrezept verschrieben und abgegeben werden. Das Schwangerschaftsverhütungsprogramm ist notwendig, da Lenalidomid schwere Fehlbildungen oder sogar den Tod des ungeborenen Kindes verursachen kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.

Alle **gebärfähigen Frauen** und alle **Männer** müssen bei Behandlungsbeginn 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 der **Patientenkarte zur sicheren Anwendung** 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 unterzeichnet 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.

Modalitäten für die Verschreibung und Abgabe

Bitte beachten Sie, dass lenalidomidhaltige Arzneimittel nur mittels T-Rezept verordnet werden dürfen (siehe aktuelle Fassung der Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung [AMVV]).

Allgemeine Informationen

Um sicherzustellen, dass der Patient über alle Aspekte der Lenalidomid-Behandlung aufgeklärt worden ist, muss er nach erfolgter Aufklärung eine **Einverständniserklärung unterzeichnen** (s. Formblätter im sogenannten „Patienten-Startkit"). Bei Arztwechsel ist eine erneute Aufklärung vorzunehmen.

Ebenso müssen dem Patienten eine **entsprechende Patienteninformation („Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten")** sowie **die „Patientenkarte zur sicheren Anwendung"** ausgehändigt werden.

Damit zusätzlich die erfolgte Aufklärung und bei gebärfähigen Frauen das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests sowohl beim Arzt als auch beim Patienten vor Abgabe des Arzneimittels dokumentiert sind, werden vor jeder Verschreibung für gebärfähige Patientinnen vom Arzt entsprechende **Eintragungen in die Patientenkarte zur sicheren Anwendung** vorgenommen.

Für die Verschreibung von Lenalidomid ist ein zweiteiliges **Sonderrezeptformular, das T-Rezept**, erforderlich. Vordrucke müssen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bezogen werden.

Ein Anforderungsformular für Sonderrezepte findet sich inklusive weiterer Informationen auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de). Folgeanforderungsformulare erhalten Sie, jeweils mit Ihren Daten bereits vorausgefüllt, zusammen mit der Lieferung der Sonderrezepte vom BfArM.

Auf dem zweiteiligen Sonderrezept muss bestätigt werden, dass alle Sicherheitsbestimmungen gemäß der Fachinformation eines entsprechenden Fertigarzneimittels eingehalten werden. Dazu zählt insbesondere, dass ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm durchgeführt wird und dass dem Patienten vor der Behandlung die Informationsmaterialien dieses Risikominimierungsprogramms (Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Patientenkarte zur sicheren Anwendung) ausgehändigt wurden.

Ferner muss durch Ankreuzen auf dem Rezept jeweils angegeben werden, ob Lenalidomid im Rahmen der zugelassenen Indikation („In-Label") oder für ein anderes Anwendungsgebiet („Off-Label") verordnet wird.

In der Apotheke wird das Arzneimittel nur dann abgegeben, wenn die Vermerke auf dem Sonderrezeptformular entsprechend angekreuzt sind. Fehlen die Angaben, hält die Apotheke Rücksprache mit dem Arzt, der das Rezept ausgestellt hat. Das Rezept wird erst beliefert, wenn klargestellt wurde, dass die Sicherheitsanforderungen eingehalten werden. Teil I des zweiteiligen Sonderrezeptes ist für die Apotheke zur Verrechnung bestimmt, Teil II wird von der Apotheke an das BfArM gesandt (siehe hierzu die Arzneimittelverschreibungsverordnung und Apothekenbetriebsordnung).

Die Abgabe von Lenalidomid muss innerhalb von maximal 6 Tagen nach dem Tag der Ausstellung des T-Rezeptes erfolgen.

Besonderheiten bei der zu verschreibenden Menge

Bei gebärfähigen Frauen:

- dürfen die Sonderrezepte für Lenalidomid für eine Behandlungsdauer von **maximal 4 Wochen** ausgestellt werden
- ist zur Fortsetzung der Behandlung die Ausstellung eines neuen Sonderrezeptes erforderlich
- sollten im Idealfall der Schwangerschaftstest, das Ausstellen des Sonderrezeptes und die Abgabe des Arzneimittels am gleichen Tag erfolgen. Lenalidomid darf nur abgegeben werden, wenn der Schwangerschaftstest negativ ist und innerhalb von 3 Tagen vor der Verschreibung durchgeführt wurde
- muss die Abgabe von Lenalidomid innerhalb von maximal 6 Tagen nach dem Tag der Ausstellung des Sonderrezeptes erfolgen.

Nicht gebärfähigen Frauen und Männer:

- darf das Sonderrezept für Lenalidomid für **maximal 12 Wochen** ausgestellt werden
- ist zur Fortsetzung der Behandlung die Ausstellung eines neuen Sonderrezeptes erforderlich
- muss die Abgabe von Lenalidomid innerhalb von maximal 6 Tagen nach dem Tag der Ausstellung des Sonderrezeptes erfolgen.

Folgeverordnungen

Die Patienten müssen sich für jede Folgeverordnung von Lenalidomid wieder vorstellen.
Bei gebärfähigen Frauen darf ein Rezept für eine Behandlungsdauer von **maximal 4 Wochen**, bei allen anderen Patienten für eine Behandlungsdauer von **maximal 12 Wochen** ausgestellt werden.

Bitte tragen Sie die Angaben zu den Folgeverschreibungen in die „Patientenkarte zur sicheren Anwendung" ein.

Wenn ein Patient zu einem anderen verschreibenden Arzt überwiesen oder von einem anderen Arzt betreut wird, muss der Erstverordner seinen Kollegen daran erinnern, die Sicherheitsanforderungen zu berücksichtigen.

Bitte führen Sie bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durch, auch wenn die Patientin seit dem letzten Test keinen Geschlechtsverkehr hatte.

Bitte weisen Sie Ihren Patienten bei jeder Folgeverordnung erneut auf die zu beachtenden Risiken der Therapie und auf die Besonderheiten des Schwangerschaftsverhütungsprogramms hin.

Einteilung „nicht gebärfähig" bzw. „gebärfähig"

Bei der Aufklärung der Patienten und bei den notwendig werdenden Sicherheitsmaßnahmen vor, während und nach der Therapie muss zwischen gebärfähigen Patientinnen, nicht gebärfähigen Patientinnen und männlichen Patienten unterschieden werden.

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

Frauen, für welche keines der o. g. Kriterien zutrifft, gelten als gebärfähig. Kann der Status bzgl. der Gebärfähigkeit nicht eindeutig geklärt werden, muss die Patientin an einen Gynäkologen zur Abklärung überwiesen werden.

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.

Alle gebärfähigen Patientinnen müssen hinsichtlich der Teratogenität von Lenalidomid aufgeklärt und bezüglich der Notwendigkeit einer zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung beraten werden. Eine Exposition des ungeborenen Kindes muss vermieden werden.

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

- mindestens 4 Wochen **vor Beginn** der Behandlung,
- **während der Behandlung**, auch während Einnahmeunterbrechungen und
- für mindestens 4 Wochen **nach Beendigung** der Behandlung mit Lenalidomid mindestens eine **zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung** anwenden

ODER
eine absolute und ständige sexuelle Enthaltsamkeit zusichern (dies muss monatlich neu bestätigt werden)
UND
einen medizinisch überwachten negativen Schwangerschaftstest haben.

Methoden zur Empfängnisverhütung

Beispiele für eine geeignete Empfängnisverhütung:

- 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.

Angesichts des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien bei Patienten mit multiplem Myelom, die Lenalidomid im Rahmen einer Kombinationstherapie einnehmen, und in geringerem Maße bei Patienten mit multiplem Myelom, myelodysplastischem Syndrom und Mantelzell-Lymphom, die eine Lenalidomid-Monotherapie anwenden, werden kombinierte orale Kontrazeptiva nicht empfohlen.

- 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 mit

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

Falls Ihre Patientin keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung verwendet, muss sie zur Beratung an einen entsprechend ausgebildeten Arzt überwiesen werden, damit eine Empfängnisverhütung eingeleitet werden kann. Teilen Sie Ihrer Patientin mit, 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 Verordnung ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Ein Schwangerschaftstest ist selbst dann erforderlich, wenn die Patientin seit ihrem letzten Schwangerschaftstest keinen Geschlechtsverkehr hatte.

Der Schwangerschaftstest muss medizinisch überwacht sein und eine Sensitivität von mindestens 25 mIE/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 Enthaltsamkeit 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, dann:

- brechen Sie die Behandlung sofort ab
- 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 Aristo Pharma GmbH. Die Firma Aristo Pharma GmbH wird sich mit Ihnen in Verbindung setzen, um den Verlauf der Schwangerschaft zu verfolgen.
- melden Sie die möglicherweise bestehende Schwangerschaft auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- 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 Enthaltsamkeit verpflichtet und der Schwangerschaftstest negativ ist.

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

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

Kondome verwenden, wenn ihre Partnerin schwanger oder gebärfähig ist (s. Abschnitt Einteilung „nicht gebärfähig" bzw. „gebärfähig") und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet. Dies gilt auch, wenn bei dem Patienten eine Vasektomie durchgeführt wurde, denn 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 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 BfArM und die Firma Aristo Pharma GmbH sofort informieren (siehe beiliegendes Meldeformular).

ENTSCHEIDUNGSBAUM
mit Übersicht des Schwangerschaftsverhütungsprogramms und Unterscheidung der Patientengruppen

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 BfArM und der Firma Aristo Pharma GmbH anhand des entsprechenden Meldeformulars zu melden.

HANDHABUNG DES ARZNEIMITTELS UND VERBLEIB NICHT VERBRAUCHTER ARZNEIMITTEL

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerkleinert werden. Um eine Beschädigung von Kapseln beim Herausdrücken aus der Blisterpackung zu vermeiden, wird empfohlen, nur auf eine Stelle am Ende der Kapsel zu drücken und nicht Druck auf die Mitte oder beide Enden der Kapsel auszuüben.

Wenn das Lenalidomid-Pulver mit der Haut in Berührung kommt, ist die betroffene Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Bei Kontakt von Lenalidomid mit Schleimhäuten sind diese sofort gründlich mit Wasser zu spülen.

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

- Tragen Sie Einmalhandschuhe beim Umgang mit der Blisterpackung oder den Kapseln
- Verwenden Sie beim Ausziehen der Handschuhe eine geeignete Technik, um einen möglichen Hautkontakt zu vermeiden
- 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
- Wenn eine Kartonverpackung beschädigt aussieht, **öffnen Sie diese nicht**
- Wenn eine Blisterpackung beschädigt oder undicht ist, oder wenn Sie feststellen, dass Kapseln beschädigt oder undicht sind: **Verschließen Sie sofort die Kartonverpackung**
  - Geben Sie das Produkt in einem verschließbaren Plastikbeutel aus Polyethylen.
  - Geben Sie die nicht verwendete Packung so bald wie möglich an Ihren Apotheker zur sicheren Entsorgung zurück.
- Wenn Kapseln zerquetscht oder zerbrochen sind, geben Sie ein feuchtes Tuch über den Bereich mit ausgetretenem Pulver, um die Ausbreitung in der Luft gering zu halten. 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 die Aristo Pharma GmbH (Kontaktdaten siehe Abschnitt Meldung von Nebenwirkungen). Wenn Sie schwanger sind oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger sein könnten, dürfen Sie die Blisterpackung oder die Kapseln nicht handhaben. 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 die Apotheke zurückgegeben werden. Apotheken können nicht verbrauchte Kapseln durch den Logistikdienstleister, der das Arzneimittel ausliefert, kostenlos abholen lassen.

BLUTSPENDE

Die Patienten dürfen kein Blut spenden

- während der Behandlung mit Lenalidomid
- während Einnahmeunterbrechnungen und
- für mindestens 7 Tage nach Beendigung der Behandlung

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:

- Lenalidomid 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 BfArM und dem Pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden (s. bitte das beiliegende Schwangerschaftsformular).

Der Pharmazeutischen Unternehmer wird sich im Falle einer Schwangerschaft mit Ihnen als dem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, um den Verlauf der Schwangerschaft zu verfolgen.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

Kontaktdetails der Pharmazeutischen Unternehmer für Meldungen von unerwünschten Ereignissen, bei dem Verdacht auf eine Schwangerschaft, bei Fragen zum Risikomanagement und zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm:

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 71094 4200
E-Mail.: drug-safety@aristo-pharma.de

Zur Meldung von unerwünschten Ereignissen oder Schwangerschaft verwenden Sie bitte die beiliegenden Formulare.