

 11. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Lenalidomid "Zentiva", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

31856

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomid "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2,5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 2,5 mg lenalidomid.

5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 5 mg lenalidomid.

7,5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 7,5 mg lenalidomid.

10 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 10 mg lenalidomid.

15 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 15 mg lenalidomid.

20 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 20 mg lenalidomid.

25 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 25 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

2,5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 33,2 mg lactose.

5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 66,4 mg lactose.

7,5 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 99,7 mg lactose.

10 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 132,9 mg lactose.

15 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 199,3 mg lactose.

20 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 265,8 mg lactose.

25 mg hårde kapsler: Hver kapsel indeholder 332,2 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler.

2,5 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid bund og uigennemsigtig grøn/lysegrøn top, cirka 14,3 mm lange, der er mærket “L9NL” og “2.5”.

5 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid bund og uigennemsigtig hvid top, cirka 18,0 mm lange, der er mærket “L9NL” og “5”.

7,5 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid bund og uigennemsigtig gul top, cirka 18,0 mm lange, der er mærket “L9NL” og “7.5”.

10 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig gul bund og uigennemsigtig grøn/lysegrøn top, cirka 21,7 mm lange, der er mærket “L9NL” og “10”.

15 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid bund og uigennemsigtig blå/lyseblå top, cirka 21,7 mm lange, der er mærket “L9NL” og “15”.

20 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig blå/lyseblå bund og uigennemsigtig grøn/lysegrøn top, cirka 21,7 mm lange, der er mærket “L9NL” og “20”.

25 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid bund og uigennemsigtig hvid top, cirka 21,7 mm lange, der er mærket “L9NL” og “25”.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Myelomatose

Lenalidomid Zentiva som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.

Lenalidomid Zentiva som kombinationsbehandling med dexamethason, eller bortezomib og dexamethason, eller melphalan og prednison (se pkt. 4.2) er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet myelomatose hos voksne patienter, hvis de ikke er egnede til transplantation.

Lenalidomid Zentiva i kombination med dexamethason er indiceret til behandling af myelomatose hos voksne patienter, som allerede har fået mindst én behandling.

Myelodysplastisk syndrom
Lenalidomid Zentiva som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med transfusionsafhængig anæmi, der skyldes lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom forbundet med en isoleret 5q-deletion (Del (5q)) cytogenetisk anomali, når andre behandlingsmuligheder er utilstrækkelige.

Mantle celle lymfom

Lenalidomid Zentiva som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantle celle lymfom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Follikulært lymfom

Lenalidomid Zentiva i kombination med rituximab (anti-CD20 antistof) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere behandlet follikulært lymfom (grad 1 - 3a).

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med Lenalidomid Zentiva skal overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af behandlinger mod kræft.

For alle indikationer, der er beskrevet nedenfor, gælder, at:

* + - Dosis skal justeres på basis af kliniske og laboratoriemæssige parametre (se pkt. 4.4).
		- Dosisjustering under behandling og ved genstart af behandling anbefales ved håndtering af grad 3 eller 4 trombocytopeni, neutropeni eller anden grad 3 eller 4 toksicitet, der vurderes som værende relateret til lenalidomid.
		- I tilfælde af neutropeni bør det overvejes at anvende vækstfaktorer til at behandle patienterne.
		- Patienten kan tage en glemt dosis inden for de efterfølgende 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer efter en glemt dosis, må patienten ikke tage dosen, men skal tage den næste dosis på det normale tidspunkt den efterfølgende dag.

**Dosering**

Nydiagnosticeret myelomatose (NDMM)

*Lenalidomid i kombination med dexamethason indtil sygdomsprogression hos patienter, der ikke er egnede til transplantation*

Behandlingen med lenalidomid må ikke startes, hvis det absolutte neutrofiltal (*absolute neutrophil counts*, ANC) er < 1,0 × 109/l, og/eller trombocyttallet er < 50 × 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 25 mg oralt én gang dagligt på dag 1 ‑ 21 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed. Den anbefalede dosis af dexamethason er 40 mg oralt én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed. Patienterne kan fortsætte behandlingen med lenalidomid og dexamethason indtil sygdomsprogression eller intolerans.

* *Dosisreduktion*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lenalidomid1** | **Dexamethason1** |
| Startdosis | 25 mg | 40 mg |
| Dosisniveau -1 | 20 mg | 20 mg |
| Dosisniveau -2 | 15 mg | 12 mg |
| Dosisniveau -3 | 10 mg | 8 mg |
| Dosisniveau -4 | 5 mg | 4 mg |
| Dosisniveau -5 | 2,5 mg | Ikke relevant |

1 Dosisreduktion for de to produkter kan håndteres uafhængigt

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Falder til < 25 × 109/lVender tilbage til ≥ 50 × 109/l | Stop lenalidomiddosis i resten af cyklussen1Nedsæt med 1 dosisniveau, når doseringen genoptages i den næste cyklus |

1 Hvis der opstår dosisbegrænsende toksicitet (*dose limiting* toksicitet, DLT) på > dag 15 af en cyklus, vil lenalidomid-dosering blive afbrudt i mindst resten af den aktuelle 28-dages cyklus.

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 1 ×   109/l, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet | Genoptag lenalidomid ved startdosis én gang dagligt |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau-1 én gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt. |

1 Hvis neutropeni efter lægens vurdering er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og dosisniveauet af lenalidomid opretholdes

Ved hæmatologisk toksicitet kan dosis af lenalidomid igen introduceres til det næste, højere dosisniveau (op til startdosis) ved forbedret knoglemarvsfunktion (ingen hæmatologisk toksicitet i mindst 2 på hinanden følgende cyklusser: ANC ≥ 1,5 × 109/l med et trombocyttal på ≥ 100 × 109/l ved begyndelsen af en ny cyklus).

*Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, efterfulgt af lenalidomid og dexamethason indtil sygdomsprogression hos patienter, der ikke er egnede til transplantation.*

*Indledende behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason må ikke startes, hvis ANC er < 1,0 × 109/l, og/eller trombocyttallet er < 50 × 109/l.

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 25 mg oralt én gang dagligt på dag 1-14 i hver 21‑dages cyklus i kombination med bortezomib og dexamethason. Bortezomib skal administreres via subkutan injektion (1,3 mg / m2 legemsoverfladeareal) to gange ugentligt på dag 1, 4, 8 og 11 i hver 21‑dages cyklus. For yderligere oplysninger om dosis, tidsplan og dosisjusteringer af lægemidler administreret sammen med lenalidomid, se pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Op til otte 21-dages behandlingscyklusser (24 uger med indledende behandling) anbefales.

*Fortsat behandling: Lenalidomid i kombination med dexamethason indtil progression*

Lenalidomid 25 mg oralt én gang dagligt skal fortsættes på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser i kombination med dexamethason. Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

* *Dosisreduktion*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Lenalidomid1** |
| Startdosis | 25 mg |
| Dosisniveau -1 | 20 mg |
| Dosisniveau -2 | 15 mg |
| Dosisniveau -3 | 10 mg |
| Dosisniveau -4 | 5 mg |
| Dosisniveau -5 | 2.5 mg |

1 Dosisreduktion for alle produkterne kan udføres uafhængigt

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Falder til < 30 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 50 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 1 gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 30 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 50 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau 1 gang dagligt. |

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 1 × 109/l, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet | Genoptag lenalidomid ved startdosis 1 gang dagligt |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 1 gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau 1 gang dagligt. |

1 Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF, og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

*Lenalidomid i kombination med melphalan og prednison, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos patienter, der ikke er egnede til transplantation*

Behandlingen med lenalidomid må ikke startes, hvis ANC er < 1,5 × 109/l, og/eller trombocyttallet er < 75 × 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 10 mg oralt én gang dagligt på dag 1-21 af gentagne 28‑dages cyklusser i op til 9 cyklusser, melphalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1‑4 af gentagne 28-dages cyklusser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1-4 af gentagne 28‑dages cyklusser. Patienter, der gennemfører 9 cyklusser, eller som ikke er i stand til at gennemføre kombinationsbehandlingen på grund af intolerans, bliver behandlet med lenalidomid-monoterapi som følger: 10 mg oralt én gang dagligt på dag 1‑21 af gentagne 28‑dages cyklusser, der gives indtil sygdomsprogression.

* *Dosisreduktion*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Lenalidomid** | **Melphalan** | **Prednison** |
| Startdosis | 10 mg1 | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |
| Dosisniveau -1 | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| Dosisniveau -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| Dosisniveau -3 | 2,5 mg | Ikke relevant | 0,25 mg/kg |

1 Hvis neutropeni er den eneste toksicitet for et af dosisniveauerne, tilføjes G-CSF, og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Først falder til < 25 × 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 25 × 109/l | Genoptag lenalidomid og melphalan ved dosisniveau-1 1 gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 30 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) 1 gang dagligt. |

* *ANC- neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet | Genoptag lenalidomid ved startdosis én gang dagligt |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau-1 1 gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 0,5 × 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau 1 gang dagligt. |

1 Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

*Vedligeholdelsesbehandling* med l*enalidomid* *hos patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation (ASCT)*

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid skal indledes efter tilstrækkelig hæmatologisk restitution efter ASCT hos patienter uden tegn på progression.

Behandling med lenalidomid må ikke startes, hvis ANC er < 1,0 × 109/l og/eller trombocyttal er < 75 x 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 10 mg oralt 1 gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne 28‑dages cyklusser), der gives indtil sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kan dosis øges til 15 mg oralt 1 gang dagligt, hvis dette tolereres.

* *Dosisreduktion*

|  | **Startdosis (10 mg)** | **Hvis dosis er øget (15 mg)1** |
| --- | --- | --- |
| Dosisniveau -1 | 5 mg | 10 mg |
| Dosisniveau -2 | 5 mg (dag 1-21 i 28-dages cyklus) | 5 mg |
| Dosisniveau -3 | Ikke relevant | 5 mg (dag 1-21 i 28-dages cyklus) |
|  | Anvend ikke doser under 5 mg (dag 1-21 i 28-dages cyklus) |

1 Efter 3 cyklusser med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kan dosis øges til 15 mg oralt 1 gang dagligt, hvis det tolereres.

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Først falder til < 30 × 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau-1 én gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 30 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt. |

* *ANC- neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l  | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau-1 én gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 0,5 × 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt. |

1 Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

Myelomatose (MM) hos patienter, der har fået mindst én tidligere behandling

Behandling med lenalidomid må ikke startes ved ANC < 1,0 × 109/l og/eller trombocyttal < 75 × 109/l eller, afhængigt af infiltrationen af plasmaceller i knoglemarven, trombocyttal < 30 × 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis er 25 mg lenalidomid oralt én gang dagligt på dag 1‑21 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed. Den anbefalede dosis dexamethason er 40 mg oralt én gang dagligt på dag 1-4, 9-12 og 17-20 af hver 28-dages cyklus i de første 4 cyklusser af behandlingen og derefter 40 mg én gang dagligt på dag 1-4 i hver cyklus på 28 dage.

Ved ordination bør lægen nøje evaluere, hvilken dosis dexamethason, der skal anvendes, under hensyntagen til patientens tilstand og sygdom.

* *Dosisreduktion*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Lenalidomid** |
| Startdosis | 25 mg |
| Dosisniveau -1 | 15 mg |
| Dosisniveau -2 | 10 mg |
| Dosisniveau -3 | 5 mg |

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Først falder til < 30 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved dosisniveau-1 |
| For hvert efterfølgende fald til < 30 x 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 30 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) én gang dagligt. Dosér ikke under 5 mg/dag. |

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved startdosis én gang dagligt |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved dosisniveau-1 én gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1,-2 eller -3) én gang dagligt. Dosér ikke under 5 mg/dag. |

1 Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Behandling med lenalidomid må ikke startes ved ANC < 0,5 × 109/l og/eller trombocyttal < 25 × 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 10 mg oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed.

* *Dosisreduktion*

|  |  |
| --- | --- |
| Startdosis | 10 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -1 | 5 mg én gang dagligt på dag 1 til 28 i hver cyklus på 28 dage  |
| Dosisniveau -2 | 2,5 mg én gang dagligt på dag 1 til 28 i hver cyklus på 28 dage  |
| Dosisniveau -3 | 2,5 mg hver 2. dag på dag 1-28 i hver cyklus på 28 dage  |

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Falder til < 25 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 25 × 109/l – < 50 × 109/l på mindst 2 tidspunkter i ≥ 7 dage, eller når trombocyttallet forbedres til ≥ 50 × 109/l på et vilkårligt tidspunkt | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau-1, -2 eller -3) én gang dagligt |

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb** |
| Først falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau-1, -2 eller -3) én gang dagligt |

*Seponering af lenalidomid*
Opnår patienten ikke som minimum et mindre erytroidt respons i løbet af 4 måneder efter behandlingsstart, vist ved mindst 50 % reduktion af transfusionsbehovet eller, hvis der ikke er transfusionsbehov, en stigning i hæmoglobin på 1 g/dl, bør lenalidomid seponeres.

Mantle celle lymfom (MCL)

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 25 mg oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed.

* *Dosisreduktion*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Lenalidomid** |
| Startdosis | 25 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage  |
| Dosisniveau -1 | 20 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -2 | 15 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage  |
| Dosisniveau -3 | 10 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -4 | 5 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage  |
| Dosisniveau -5 | 2,5 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage15 mg hver anden dag på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage  |

1 I lande, hvor en 2,5 mg kapsel er tilgængelig

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Falder til < 50 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 60 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1)  |
| For hvert efterfølgende fald til < 50 × 109/lVender tilbage til ≥ 60 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør CBC mindst hver 7. dagGenoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4, eller -5) Dosér ikke under dosisniveau -5 |

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb** |
| Først falder til < 1 × 109/l i mindst 7 dage eller falder til < 1 × 109/l med associeret feber (legemstemperatur ≥ 38,5 °C) eller falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør CBC mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 1 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1)  |
| For hvert efterfølgende fald til < 1 × 109/l i mindst 7 dage eller falder til < 1 × 109/l med associeret feber (legemstemperatur ≥ 38,5 °C) eller falder til < 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid  |
| Vender tilbage til ≥ 1 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4, eller -5) Dosér ikke under dosisniveau -5 |

Follikulært lymfom (FL)

Behandling med lenalidomid må ikke startes, hvis ANC < 1,0 × 109/l og/eller trombocyttallet er < 50 × 109/l, medmindre det er sekundært til lymfominfiltration af knoglemarven.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 20 mg oralt 1 gang dagligt på dag 1-21 af gentagne 28‑dages cyklusser i op til 12 behandlingscyklusser. Den anbefalede startdosis af rituximab er 375 mg/m2 intravenøst (i.v.) hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver 28-dages cyklus i cyklus 2 til og med 5.

* *Dosisreduktion*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Lenalidomid** |
| Startdosis | 20 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -1 | 15 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -2 | 10 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -3 | 5 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage |

For dosisjusteringer som følge af toksicitet med rituximab, se produktresumeet for rituximab.

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når trombocyttallet** | **Anbefalet forløb** |
| Falder til < 50 x 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomid og foretag komplet blodtælling mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 50 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1) 1 gang dagligt.  |
| For hvert efterfølgende fald til < 50 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og foretag komplet blodtælling mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 50 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller ‑3) 1 gang dagligt. Dosér ikke under dosisniveau -3. |

* *ANC - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| **Når ANC** | **Anbefalet forløb1** |
| Først falder til < 1 × 109/l i mindst 7 dage eller falder til < 1 × 109/l med associeret feber (legemstemperatur ≥ 38.5 °C) eller falder til < 0.5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og foretag komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 1 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1) 1 gang dagligt.  |
| For hvert efterfølgende fald til < 1 x 109/l i mindst 7 dage eller et fald til < 1 × 109/l med associeret feber (legemstemperatur ≥ 38.5 °C) eller et fald til ≥ 0,5 × 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og foretag komplet blodtælling mindst hver 7. dag |
| Vender tilbage til ≥ 1 × 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, eller -3) 1 gang dagligt.Dosér ikke under dosisniveau -3. |

1 Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF.

MCL eller FL

*Tumorlysesyndrom (TLS)*

Alle patienter bør få profylakse mod TLS (allopurinol, rasburikase eller tilsvarende i henhold til retningslinjerne på institutionen) og de skal være velhydreret (oralt) i løbet af den første uge af den første cyklus, eller i en længere periode, efter klinisk indikation. Der skal tages kemiske laboratorieprøver ugentligt i løbet af den første cyklus, og derefter i henhold til klinisk indikation for at kontrollere for TLS hos patienterne.

Lenalidomid kan fortsættes (oprethold dosis) hos patienter med positive laboratorieprøver for TLS eller grad 1 klinisk TLS, eller lægen kan beslutte at nedsætte dosis med et dosisniveau og fortsætte med lenalidomid. Der skal iværksættes potent intravenøs hydrering og passende medicinsk behandling i henhold til lokal standardbehandling, indtil elektrolytforstyrrelserne er blevet korrigeret. Det kan være nødvendigt at behandle med rasburicase for at nedsætte hyperurikæmi. Det er lægens beslutning, om patienten skal indlægges. Hos patienter med grad 2 til 4 klinisk TLS skal lenalidomid afbrydes, og der skal tages kemiske laboratorieprøver ugentligt eller efter klinisk indikation. Der skal iværksættes potent intravenøs hydrering og passende medicinsk behandling i henhold til lokal standardbehandling, indtil elektrolytforstyrrelserne er blevet korrigeret. Det er lægens beslutning, om der skal behandles med rasburicase, eller om patienten skal indlægges. Når TLS forbedres til grad 0, skal lenalidomid genstartes ved det næste lavere dosisniveau i henhold til lægens skøn (se pkt. 4.4).

*Tumor-flare-reaktion (TFR)*

I henhold til lægens skøn kan lenalidomid fortsættes hos patienter med grad 1 eller 2 TFR uden behandlingsafbrydelse eller dosisjustering. I henhold til lægens skøn kan der administreres behandling med nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er), kortikosteroider i en begrænset periode og/eller narkotiske analgetika. Hos patienter med grad 3 eller 4 TFR afbrydes behandlingen med lenalidomid, og der påbegyndes behandling med NSAID’er, kortikosteroider og/eller narkotiske analgetika. Når TFR er bedret til ≤ grad 1, genstartes behandlingen med lenalidomid ved det samme dosisniveau i resten af cyklussen. Patienterne kan behandles for symptomer i henhold til retningslinjerne for behandling af grad 1 og 2 TFR (se pkt. 4.4).

*Alle indikationer*

For andre grad 3 eller 4 toksiciteter, der bedømmes til at være relateret til lenalidomid, bør behandlingen stoppes og kun genstartes ved det næste lavere dosisniveau, når toksiciteten er vendt tilbage til ≤ grad 2, afhængig af lægens skøn.

Afbrydelse eller seponering af lenalidomid bør overvejes ved hududslæt af grad 2 eller 3. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaktion, grad 4 udslæt, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Lenalidomid bør ikke anvendes til børn og unge fra fødslen til under 18 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 5.1).

*Ældre*

De aktuelt tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2. Lenalidomid er blevet undersøgt i kliniske studier hos patienter på op til 91 år med myelomatose, hos patienter op til 95 år med MDS, og hos patienter op til 88 år med MCL (se pkt. 5.1).

Da ældre patienter hyppigere har nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det tilrådes at monitorere nyrefunktionen.

* *Nydiagnosticeret myelomatose (NDMM): patienter, der ikke er egnede til transplantation*

Patienter med NDMM i alderen 75 år og derover bør vurderes nøje, før behandling overvejes (se pkt. 4.4).

For patienter over 75 år i behandling med lenalidomid i kombination med dexamethason er startdosis for dexamethason 20 mg/dag på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages behandlingscyklus.

Der foreslås ikke dosisjustering til patienter over 75 år, som behandles med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.

Hos patienter med NDMM i alderen 75 år eller derover, som fik lenalidomid, var der en større forekomst af alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen.

Kombinationsbehandling med lenalidomid var mindre tolereret hos patienter over 75 år med NDMM sammenlignet med den yngre population. Disse patienter seponerede behandlingen med en større hyppighed på grund af intolerans (grad 3 eller 4 bivirkninger og alvorlige bivirkninger), sammenlignet med patienter < 75 år.

* *Myelomatose: patienter, der har fået mindst 1 tidligere behandling*

Der var ingen væsentlig forskel i procentdelen af patienter med myelomatose i alderen 65 år eller derover i lenalidomid/dexamethason- og placebo/dexamethason-grupperne. Der blev ikke observeret nogen generel forskel i sikkerhed og virkning imellem disse patienter og yngre patienter, men en større prædisposition hos ældre personer kan ikke udelukkes.

* *MDS*

For patienter med MDS behandlet med lenalidomid, blev der ikke observeret nogen overordnet forskel i sikkerhed og virkning for patienter over 65 år sammenlignet med yngre patienter.

* *MCL*

For patienter med MCL behandlet med lenalidomid, blev der ikke observeret nogen overordnet forskel i sikkerhed og virkning for patienter i alderen 65 år eller derover sammenlignet med patienter under 65 år.

* *FL*

For patienter med follikulært lymfom behandlet med lenalidomid i kombination med rituximab svarer den samlede hyppighed af uønskede hændelser for patienter i alderen 65 år eller derover til hyppigheden for patienter under 65 år. Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i virkning mellem de 2 aldersgrupper.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Lenalidomid udskilles primært gennem nyrerne. Patienter med sværere grader af nedsat nyrefunktion kan i højere grad have en reduceret tolerance over for behandlingen (se pkt. 4.4). Dosis bør vælges med omhu, og det tilrådes at monitorere nyrefunktionen.

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat nyrefunktion og myelomatose, MDS, MCL eller FL.

Følgende dosisjusteringer anbefales ved behandlingsstart og i løbet af behandlingen hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadium.

Der foreligger ingen fase III-studieerfaring med nyresygdom i slutstadie (*end stage renal disease*, ESRD) (kreatininclearance < 30 ml/min, der kræver dialyse).

* *Myelomatose*

|  |  |
| --- | --- |
| **Nyrefunktion (kreatininclearance)** | **Dosisjustering** |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min) | 10 mg/dag1 |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | 7,5 mg/dag215 mg hver anden dag |
| ESRD (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende) | 5 mg/dag. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen. |

1 Dosis kan øges til 15 mg/dag efter 2 cyklusser, hvis patienten ikke reagerer på behandlingen, og behandlingen tåles.

2 I lande, hvor kapslen på 7,5 mg er tilgængelig.

* *MDS*

|  |  |
| --- | --- |
| **Nyrefunktion (kreatininclearance)** | **Dosisjustering** |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min) | Startdosis | 5 mg én gang dagligtpå dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -11 | 2,5 mg én gang dagligtpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -21 | 2,5 mg én gang hver 2. dagpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | Startdosis | 2,5 mg én gang dagligtpå dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -11 | 2,5 mg én gang hver 2. dagpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -21 | 2,5 mg to gange ugentligtpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |
| ESRD (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen | Startdosis | 2,5 mg én gang dagligtpå dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -11 | 2,5 mg én gang hver 2. dagpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Dosisniveau -21 | 2,5 mg to gange ugentligtpå dag 1-28 af gentagne 28-dages cyklusser |

1 Anbefalede trin til dosisjustering under behandlingen og genoptagelse af behandlingen til håndtering af grad 3 eller 4 neutropeni eller trombocytopeni eller anden grad 3 eller 4 toksicitet, der vurderes som værende relateret til lenalidomid, som beskrevet ovenfor.

* *MCL*

|  |  |
| --- | --- |
| **Nyrefunktion (kreatininclearance)** | **Dosisjustering**på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min) | 10 mg/dag1 |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | 7,5 mg/dag215 mg hver anden dag |
| ESRD (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende) | 5 mg/dag På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen |

1 Dosis kan øges til 15 mg/dag efter 2 cyklusser, hvis patienten ikke reagerer på behandlingen, og behandlingen tåles.

2 I lande, hvor kapslen på 7,5 mg er tilgængelig.

* *FL*

|  |  |
| --- | --- |
| **Nyrefunktion (kreatininclearance)** | **Dosisjustering**Dag 1‑21 af gentagne 28-dages cyklusser |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 60 ml/min) | 10 mg én gang dagligt1,2 |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | 5 mg én gang dagligt |
| ESRD (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende) | 5 mg én gang dagligt. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen. |

1 Dosis kan øges til 15 mg/dag efter 2 cyklusser, hvis patienten har tolereret behandlingen.

2 For patienter, der får en startdosis på 10 mg, i tilfælde af dosisreduktion til behandling af en grad 3 eller 4 neutropeni eller trombocytopeni, eller anden grad 3 eller 4 toksicitet, som bedømmes til at være relateret til lenalidomid, må der ikke doseres under 5 mg hver anden dag eller 2,5 mg/dag.

Efter påbegyndelse af behandling med lenalidomid hos patienter med nedsat nyrefunktion bør efterfølgende justeringer af lenalidomid-dosis baseres på den enkelte patients tolerance over for behandlingen som beskrevet ovenfor.

*Nedsat leverfunktion*

Lenalidomid er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, og der er ingen specifikke dosisanbefalinger.

Administration

Oral anvendelse.

Lenalidomid Zentiva bør indtages oralt på cirka samme tidspunkt på de planlagte dage. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Kapslerne sluges hele, helst med vand, enten med eller uden mad.

Det anbefales kun at trykke på den ene ende af kapslen for at få den ud af blisteren. Derved nedsættes risikoen for at kapslen bliver deform eller knækker.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Gravide kvinder.
* Kvinder i den fertile alder, medmindre alle betingelserne i "Programmet til svangerskabsforebyggelse" er overholdt (se pkt. 4.4 og 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når lenalidomid gives i kombination med andre lægemidler, skal produktresumeerne for de pågældende lægemidler konsulteres inden behandlingsstart.

Advarsel mht. graviditet

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er et kendt humanteratogent aktivt stof, som forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Hos aber medførte lenalidomid misdannelser, som ligner dem, der er beskrevet i forbindelse med thalidomid (se pkt. 4.6 og 5.3). Hvis lenalidomid indtages under graviditet, forventes det, at lenalidomid har en teratogen virkning hos mennesker.

Betingelserne i “Programmet til svangerskabsforebyggelse” skal overholdes af alle patienter, medmindre der er pålidelige beviser for, at patienten ikke er fertil.

Kriterier for, at kvinder ikke er fertile

En kvindelig patient eller en kvindelig partner til en mandlig patient betragtes som værende fertil, medmindre hun opfylder mindst 1 af følgende kriterier:

* Alder ≥ 50 år med naturlig amenorre i ≥ 1 år (amenorre som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke fertilitet).
* Tidlig menopause bekræftet af en speciallæge i gynækologi
* Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
* XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

Lenalidomid er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, medmindre alle følgende kriterier opfyldes:

* Kvinden forstår den forventede teratogene risiko for det ufødte barn.
* Kvinden forstår nødvendigheden af en effektiv, uafbrudt prævention, mindst 4 uger før behandlingen indledes, under hele behandlingsforløbet og mindst 4 uger efter behandlingens afslutning.
* Selv hvis en kvinde i den fertile alder har amenorre, skal hun følge alle rådene om effektiv prævention.
* Kvinden skal være i stand til at overholde effektive præventionsmetoder.
* Kvinden har fået information om og forstår de potentielle følger af graviditet og nødvendigheden af omgående at søge læge, hvis der er risiko for graviditet.
* Kvinden forstår nødvendigheden af at påbegynde behandlingen, så snart lenalidomid er blevet ordineret efter en negativ graviditetstest.
* Kvinden forstår nødvendigheden af og accepterer at få foretaget graviditetstest mindst hver 4. uge, undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation.
* Kvinden bekræfter, at hun forstår risikoen og de nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, som er forbundet med brugen af lenalidomid.

For mandlige patienter, som tager lenalidomid, har farmakokinetiske data vist, at lenalidomid er til stede i human sæd i ekstremt små mængder under behandlingen, og at stoffet ikke kan påvises i human sæd 3 dage efter seponering hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.2). Som forholdsregel og under hensyntagen til særlige patientpopulationer med forlænget eliminationstid, såsom ved nedsat nyrefunktion, skal alle mandlige patienter, som tager lenalidomid, opfylde følgende betingelser:

* Forstå den forventede teratogene risiko ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder.
* Forstå nødvendigheden af at bruge kondom ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasektomeret), under behandlingen og i mindst 7 dage efter dosisafbrydelser og/eller efter behandlingsophør.
* Forstå, at hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han tager Lenalidomid Zentiva eller kort efter, han er holdt op med at tage Lenalidomid Zentiva, skal han straks informere sin behandlende læge, og at det anbefales at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

Den ordinerende læge skal for kvinder i den fertile alder sikre, at:

* Patienten overholder betingelserne i “Programmet til svangerskabsforebyggelse”, herunder bekræftelse af, at patienten har et passende forståelsesniveau.
* Patienten har anerkendt ovennævnte betingelser.

Prævention

Kvinder i den fertile alder skal benytte mindst 1 effektiv præventionsmetode i mindst 4 uger før behandlingen, under behandlingen, og indtil mindst 4 uger efter behandlingen med lenalidomid. Dette gælder selv i tilfælde af dosisafbrydelse, medmindre patienten forpligter sig til absolut og vedvarende seksuel afholdenhed, som bekræftes hver måned. Hvis patienten ikke benytter effektiv prævention, skal hun henvises til relevant uddannet sundhedspersonale for at få rådgivning om prævention, således at præventionen kan påbegyndes.

Følgende kan betragtes som eksempler på velegnede præventionsmetoder:

* Implantat.
* Spiral, som frigiver levonorgestrel.
* Medroxyprogesteronacetat-depot.
* Sterilisation af æggeleder.
* Seksuelt samleje kun med en vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal bekræftes af 2 negative sædanalyser.
* P-piller kun med ægløsningshæmmende progestogen (dvs. desogestrel).

På grund af den øgede risiko for venøs tromboemboli hos patienter med myelomatose, som tager lenalidomid i kombinationsbehandling, og i mindre grad hos patienter med myelomatose, MDS og MCL der tager lenalidomid som monoterapi, bør patienten ikke bruge p-piller af kombinationstypen (se pkt. 4.5). Hvis en patient aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, skal patienten skifte til 1 af de ovenstående effektive metoder. Risikoen for venøs tromboemboli vedvarer i 4−6 uger efter ophør med p-piller af kombinationstypen. Præventionssteroiders virkning kan muligvis være nedsat ved samtidig behandling med dexamethason (se pkt. 4.5).

Implantater og spiraler, der afgiver levonorgestrel, forbindes med en øget infektionsrisiko på opsætningstidspunktet og uregelmæssig vaginal blødning. Det bør overvejes at give antibiotika profylaktisk især til patienter med neutropeni.

Spiraler, som afgiver kobber, bør som hovedregel ikke bruges på grund af den potentielle risiko for infektion på opsætningstidspunktet og blodtab ved menstruation, hvilket kan indebære risiko for patienter med neutropeni eller trombocytopeni.

Graviditetstest

I overensstemmelse med lokal praksis skal der foretages lægeligt monitorerede graviditetstests på kvinder i den fertile alder. Testene skal have en minimumfølsomhed på 25 mIE/ml og foretages som beskrevet nedenfor. Dette krav omfatter kvinder i den fertile alder, som praktiserer absolut og vedvarende seksuel afholdenhed. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af lenalidomid til kvinder i den fertile alder bør ske inden 7 dage efter ordination.

*Før behandling indledes*

En lægeligt monitoreret graviditetstest skal udføres enten under selve konsultationen, hvor patienten får ordineret lenalidomid, eller i løbet af de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge. I begge tilfælde skal patienten have benyttet effektiv prævention i mindst 4 uger. Testen skal sikre, at patienten ikke er gravid, når hun indleder behandlingen med lenalidomid.

*Opfølgning og afslutning af behandling*

En lægeligt monitoreret graviditetstest skal gentages mindst hver 4. uge, inklusive mindst 4 uger efter afslutning af behandlingen, undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation. Disse graviditetstests skal udføres enten under selve konsultationen, hvor patienten får ordineret lenalidomid, eller i løbet af de sidste 3 dage inden konsultationen hos den ordinerende læge.

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

Patienten skal instrueres i aldrig at overdrage dette lægemiddel til andre og i at aflevere eventuelt ikke anvendte kapsler til apoteket til sikker bortskaffelse, når behandlingen er afsluttet.

Patienten må ikke donere blod, sæd eller sperm under behandlingen (herunder under dosisafbrydelser) og i mindst 7 dage efter ophør med behandling med lenalidomid.

Sundheds- og plejepersonale bør bruge engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, som er gravide, eller har mistanke om, at de er gravide, bør ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

Undervisningsmaterialer, begrænsninger for ordination og udlevering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at støtte patienterne, så det undgås, at fostre udsættes for lenalidomid. Derfor vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersonale for at skærpe opmærksomheden på advarslerne vedrørende lenalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om prævention inden behandlingen indledes, og for at rådgive om behovet for graviditetstest. Den ordinerende læge skal informere patienten om den forventede teratogene risiko og de strenge krav til svangerskabsforebyggende forholdsregler, som specificeret i "Programmet til svangerskabsforebyggelse", og udlevere patientbrochure, patientkort og/eller tilsvarende redskaber af relevans til patienten efter aftale med den nationale kompetente myndighed. Der er blevet implementeret et kontrolleret adgangsprogram i samarbejde med hver nationale kompetente myndighed, som omfatter brug af et patientkort og/eller tilsvarende redskaber for kontrol af ordination og udlevering samt indsamling af information i forbindelse med indikationen at monitorere *off-label* anvendelse i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af lenalidomid til kvinder i den fertile alder bør finde sted inden for 7 dage efter ordination, og efter en sundhedsperson har konstateret en negativ graviditetstest. Recepter til kvinder i den fødedygtige alder kan være for en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til de godkendte indikationers doseringsregime (se pkt. 4.2), og recepter til alle andre patienter kan være for en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger.

Andre særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

*Myokardieinfarkt*

Der er rapporteret om myokardieinfarkt hos patienter, der får lenalidomid, især hos patienter med kendte risikofaktorer, og i løbet af de første 12 måneder, når det bruges i kombination med dexamethason. Patienter med kendte risikofaktorer, herunder tidligere trombose, bør monitoreres nøje, og der bør træffes foranstaltninger til at forsøge at minimere alle de risikofaktorer, som kan ændres (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

*Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser*

Hos patienter med myelomatose er kombination af lenalidomid og dexamethason forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli). Risikoen for venøs tromboemboli blev observeret i mindre grad med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.

Hos patienter med myelomatose, MDS og MCL var behandling med lenalidomid-monoterapi forbundet med en lavere risiko for venøs tromboemboli (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli) end hos patienter med myelomatose, som blev behandlet med lenalidomid i kombinationsbehandling (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos patienter med myelomatose er kombination af lenalidomid og dexamethason forbundet med en øget risiko for arteriel tromboemboli (hovedsageligt myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse). Dette blev observeret i mindre grad ved behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison. Risikoen for arteriel tromboemboli er mindre hos patienter med myelomatose, der behandles med lenalidomid-monoterapi, end hos patienter med myelomatose, der behandles med lenalidomid i kombinationsbehandling.

Som følge deraf bør patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli, herunder tidligere trombose, monitoreres nøje. Der bør træffes foranstaltninger til at forsøge at minimere alle de risikofaktorer, som kan ændres (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Samtidig administration af erytropoietiner eller tromboemboliske hændelser i anamnesen kan også øge risikoen for trombose hos disse patienter. Derfor bør erytropoietiner eller andre stoffer, som kan øge risikoen for trombose, som f.eks. hormonsubstitutionsbehandling, anvendes med forsigtighed hos patienter med myelomatose, som får lenalidomid sammen med dexamethason. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til mere end 12 g/dl, bør behandlingen med erytropoietiner seponeres.

Patienter og læger rådes til at holde øje med tegn og symptomer på tromboemboli. Patienterne bør instrueres i at søge læge, hvis de udvikler symptomer som åndenød, brystsmerter eller hævede arme eller ben. Profylaktiske antitrombotiske lægemidler bør anbefales, især til patienter med yderligere trombotiske risikofaktorer. Beslutningen om antitrombotiske, profylaktiske forholdsregler bør træffes efter omhyggelig vurdering af den individuelle patients underliggende risikofaktorer.

Hvis patienten får en tromboembolisk hændelse, skal behandlingen seponeres, og standard antikoagulationsbehandling iværksættes. Når patienten er blevet stabiliseret på antikoagulationsbehandlingen, og alle komplikationer til den tromboemboliske hændelse er blevet behandlet, kan behandlingen med lenalidomid genoptages med den oprindelige dosis baseret på en vurdering af risici i forhold til fordele. Patienten bør fortsætte med antikoagulationsbehandlingen under behandlingen med lenalidomid.

*Pulmonal hypertension*

Der er rapporteret om tilfælde af pulmonal hypertension, nogle dødelige, hos patienter behandlet med lenalidomid. Patienterne bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før påbegyndelse af behandling med lenalidomid samt under behandlingen.

*Neutropeni og trombocytopeni*

Lenalidomids primære, dosisbegrænsende toksiciteter er neutropeni og trombocytopeni. Der skal foretages komplet blodtælling, herunder tælling af hvide blodlegemer med differentialtælling, trombocyttal, hæmoglobin og hæmatokrit ved *baseline*, hver uge i de første 8 uger af behandlingen med lenalidomid og derefter månedligt for at kontrollere for cytopeni. Hos MCL patienter skal overvågningsplanen være hver 2. uge i cyklus 3 og 4, og derefter ved starten af hver cyklus. Hos patienter med FL skal overvågningsplanen være ugentligt de første 3 uger af cyklus 1 (28 dage), hver 2. uge i cyklus 2 til og med cyklus 4 og derefter ved starten af hver cyklus. Det kan være nødvendigt med en dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion (se pkt. 4.2).

I tilfælde af neutropeni bør lægen overveje at anvende vækstfaktorer i behandlingen af patienten. Patienterne bør rådes til straks at rapportere febrile episoder.

Patienter og læger rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petecchier og næseblod, især hos patienter, der samtidig får medicin med tendens til at inducere blødning (se pkt. 4.8 Blødningsforstyrrelser).

Samtidig administration af lenalidomid og andre myelosuppressive stoffer bør ske med forsigtighed.

* *NDMM: patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid*

Bivirkningerne fra CALGB 100104 omfattede bivirkninger, der blev rapporteret efter højdosis melphalan og ASCT (HDM/ASCT), samt bivirkninger fra perioden med vedligeholdelsesbehandling. En anden analyse identificerede bivirkninger, der forekom efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling. I IFM 2005-02 stammede bivirkningerne kun fra perioden med vedligeholdelsesbehandling.

Samlet set blev grad 4 neutropeni observeret med en højere frekvens i armene med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid sammenlignet med armene med vedligeholdelsesbehandling med placebo i de 2 studier, der evaluerede vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter, der har gennemgået ASCT (32,1 % *vs.* 26,7 % [16,1 % *vs.* 1,8 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 16,4 % *vs.* 0,7 % i IFM 2005-02). Bivirkninger på grund af behandlingsrelateret neutropeni medførte seponering af lenalidomid hos 2,2 % af patienterne i CALGB 100104 og hos 2,4 % af patienterne i IFM 2005-02. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder i armene med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid og vedligeholdelsesbehandling med placebo i de to studier (0,4 % *vs.* 0,5 % [0,4 % *vs.* 0,5 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % *vs.* 0 % i IFM 2005-02).

Patienterne skal informeres om straks at rapportere febrile episoder, og behandlingsafbrydelse og/eller dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Grad 3 og 4 trombocytopeni blev observeret med en højere forekomst i armene med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid sammenlignet med armene med vedligeholdelsesbehandling med placebo i studier, der evaluerede vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter, der havde gennemgået ASCT (37,5 % *vs.* 30,3 % [17,9 % *vs.* 4,1 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 13,0 % *vs.* 2,9 % i IFM 2005-02). Patienter og læger opfordres til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petekkier og næseblod, især hos patienter, der samtidig får medicin, der øger blødningstendensen (se pkt. 4.8 Blødningsforstyrrelser).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.*

Grad 4 neutropeni blev observeret med en lavere hyppighed i lenalidomidarmen i kombination med bortezomib og dexamethason (RVd), sammenlignet med Rd-komparatorarmen (2,7 % *vs.* 5,9 %) i SWOG S0777-studiet. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med tilsvarende hyppigheder i RVd-armen og Rd-armen (0,0 % *vs.* 0,4 %). Patienterne skal informeres om straks at rapportere febrile episoder. Afbrydelse af behandlingen og/eller dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Grad 3 eller 4 trombocytopeni blev observeret med en højere hyppighed i RVd-armen, i forhold til Rd-komparatorarmen (17,2 % *vs.* 9,4 %).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason.*

Grad 4 neutropeni blev observeret i lenalidomid-armene i kombination med lavdosis dexamethason i mindre grad end i den sammenlignende arm (8,5 % i Rd [kontinuerlig behandling] og Rd18 [behandling i 18 4-ugers cyklusser], sammenlignet med 15 % i armen med melphalan/prednison/thalidomid, se pkt. 4.8). Episoder med grad 4 febril neutropeni var i overensstemmelse med den sammenlignende arm (0,6 % hos Rd- og Rd18-patienter i behandling med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,7 % i melphalan/prednison/thalidomid-armen, se pkt. 4.8).

Grad 3 eller 4 trombocytopeni blev observeret i mindre grad i Rd- og Rd18-armene, i forhold til den sammenlignende arm (hhv. 8,1 % *vs.* 11,1 %).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.*

Kombinationen af lenalidomid sammen med melphalan og prednison i kliniske studier hos patienter med NDMM er forbundet med en større forekomst af grad 4 neutropeni (34,1 % i armen med melphalan, prednison og lenalidomid, efterfulgt af lenalidomid [MPR+R] og melphalan, prednison og lenalidomid, efterfulgt af patienter i behandling med placebo [MPR+p], sammenlignet med 7,8 % hos patienter i behandling med MPp+p. Se pkt. 4.8). Episoder med grad 4 febril neutropeni blev ikke observeret hyppigt (1,7 % hos patienter i behandling med MPR+R/MPR+p, sammenlignet med 0,0 % hos patienter i behandling med MPp+p. Se pkt. 4.8).

Kombinationen af lenalidomid sammen med melphalan og prednison hos patienter med myelomatose er forbundet med en større forekomst af grad 3 og grad 4 trombocytopeni (40,4 % hos patienter i behandling med MPR+R/MPR+p, sammenlignet med 13,7 % hos patienter i behandling med MPp+p. Se pkt. 4.8).

* *Myelomatose: patienter, der har fået mindst 1 tidligere behandling*

Kombination af lenalidomid sammen med dexamethason hos patienter med myelomatose med mindst 1 tidligere behandling er forbundet med en højere forekomst af grad 4-neutropeni (5,1 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,6 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason, se pkt. 4.8). Episoder af grad 4 febril neutropeni blev observeret mindre hyppigt (0,6 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,0 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason, se pkt. 4.8).

Hos patienter med myelomatose er kombination af lenalidomid sammen med dexamethason forbundet med en højere forekomst af grad 3- og grad 4-trombocytopeni (henholdsvis 9,9 % og 1,4 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 2,3 % og 0,0 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason se pkt. 4.8).

* MDS

Behandling med lenalidomid hos patienter med MDS er forbundet med en højere forekomst af grad 3 og 4 neutropeni og trombocytopeni sammenlignet med patienter, der får placebo (se pkt. 4.8).

* MCL

Behandling med lenalidomid hos patienter med MCL er forbundet med en højere forekomst af grad 3 og 4 neutropeni sammenlignet med patienter i kontrolarmen (se pkt. 4.8).

* FL

Kombinationen af lenalidomid med rituximab hos patienter med FL er forbundet med en højere forekomst af grad 3 eller 4 neutropeni sammenlignet med patienter i armen medplacebo/rituximab. Febril neutropeni og grad 3 eller 4 trombocytopeni var en mere almindelig observation i lenalidomid/rituximab-armen (se pkt. 4.8).

*Thyroideasygdomme*

Der er rapporteret tilfælde af hypo- og hypertyroidisme.

Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

*Perifer neuropati*

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid, som er kendt for at forårsage svær perifer neuropati. Der er ikke observeret nogen stigning i tilfælde af perifer neuropati med lenalidomid i kombination med dexamethason eller melphalan og prednison eller lenalidomid monoterapi, eller ved langvarig brug af lenalidomid til behandling af NDMM.

Kombinationen af lenalidomid og intravenøs bortezomib og dexamethason hos patienter med myelomatose er forbundet med en større hyppighed af perifer neuropati. Hyppigheden var lavere, når bortezomib blev administreret subkutant. For yderligere oplysninger, se pkt. 4.8 og produktresuméet for bortezomib.

*Tumor-flare-reaktion (TFR) og tumorlysesyndrom (TLS)*

Da lenalidomid har antineoplastisk aktivitet, kan der optræde komplikationer i form af TLS. Tilfælde af TLS og tumor-flare-reaktion (TFR), inklusive dødelige tilfælde, er rapporteret (se pkt. 4.8). Det er patienter med stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få TLS og TFR. Der skal udvises forsigtighed, når behandling med lenalidomid initieres hos disse patienter, og patienterne skal monitoreres nøje, især i løbet af første cyklus og ved dosisøgning, og der skal tages passende forholdsregler.

* *MCL*

Nøje overvågning og evaluering for TFR anbefales. Patienter med et højt internationalt prognostisk indeks for MCL (*mantle cell lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) ved diagnose eller massiv sygdom (mindst én læsion ≥ 7 cm i den længste diameter) ved *baseline* kan have risiko for TFR. TFR kan imitere sygdomsprogression (*progression of disease*, PD). Patienter i studie MCL-002 og MCL‑001, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, NSAIDer og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler for TFR skal tages efter nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2 og 4.8).

* *FL*

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TFR. TFR kan imiterePD. Patienter, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, NSAID'er og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler med hensyn til TFR skal tages efter en nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2 og 4.8).

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TLS. Patienterne skal være velhydrerede og få TLS-profylakse i tillæg til ugentlige kemiske laboratorieprøver i løbet af den første cyklus eller længere, efter klinisk indikation (se pkt. 4.2 og 4.8).

*Tumorbyrde*

* *MCL*

Lenalidomid bør ikke anvendes til behandling af patienter med stor tumorbyrde, hvis der er alternative behandlingsmuligheder.

*Tidlige dødsfald*

I studie MCL-002 var der samlet en tilsyneladende stigning i tidlige (inden for 20 uger) dødsfald. Der er en øget risiko for tidligt dødsfald blandt patienter med stor tumorbyrde ved *baseline*. Der var 16/81 (20 %) tidlige dødsfald i lenalidomidarmen og 2/28 (7 %) tidlige dødsfald i kontrolarmen. Inden for 52 uger var de tilsvarende tal 32/81 (40 %) og 6/28 (21 %) (se pkt. 5.1).

*Bivirkninger*

Studie MCL-002: I lenalidomidarmen seponerede 11/81 (14 %) patienter med stor tumorbyrde behandlingen i løbet af behandlingscyklus 1 *vs.* 1/28 (4 %) i kontrolarmen. Den primære årsag til, at patienter med stor tumorbyrde seponerede lenalidomid i løbet af behandlingscyklus 1, var bivirkninger, 7/11 (64 %).

Patienter med stor tumorbyrde bør derfor overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.8), herunder tegn på TFR. Der henvises til pkt. 4.2 for dosisjustering ved TFR. Stor tumorbyrde blev defineret som mindst én læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

*Allergiske reaktioner og alvorlige hudreaktioner*

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner inklusiv angioødem, anafylaktiske reaktioner og alvorlige kutane reaktioner, herunder SJS, TEN og DRESS, hos patienter i behandling med lenalidomid (se pkt. 4.8). Patienterne skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af den ordinerende læge, og bør instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaktion, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om SJS, TEN og DRESS. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Afbrydelse eller seponering af behandling med lenalidomid bør overvejes ved andre former for hudreaktion, afhængigt af sværhedsgraden.

Patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner under behandling med thalidomid, skal følges tæt, da der i litteraturen er rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid.

Patienter, der tidligere har haft alvorligt udslæt i forbindelse med thalidomid-behandling, bør ikke få lenalidomid.

*Sekundær primær malignitet*

I kliniske studier med tidligere behandlede myelom-patienter blev der observeret sekundær primær malignitet (SPM) hyppigere hos patienter, der fik lenalidomid/dexamethason (3,98 pr. 100 personår), sammenlignet med kontrollerne (1,38 pr. 100 personår). Ikke‑invasiv SPM omfatter basalcelle- eller planocellulær hudcancer. De fleste invasive SPM’er var maligniteter med solide tumorer.

I kliniske studier hos patienter med NDMM, som ikke var egnede til transplantation, er der observeret en stigning på 4,9 gange i forekomsten af hæmatologisk SPM (tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML), MDS) hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med melphalan og prednison indtil progression (1,75 pr. 100 personår), sammenlignet med melphalan i kombination med prednison (0,36 pr. 100 personår).

Der er observeret en stigning på 2,12 gange i forekomsten af solid tumor SPM hos patienter, der fik lenalidomid (9 cyklusser) i kombination med melphalan og prednison (1,57 pr. 100 personår), sammenlignet med melphalan i kombination med prednison (0,74 pr. 100 personår).

Hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med dexamethason indtil progression eller i 18 måneder, var den hæmatologiske forekomst af SPM (0,16 pr. 100 personår) ikke øget i sammenligning med thalidomid i kombination med melphalan og prednison (0,79 pr. 100 personår).

Der er observeret en stigning på 1,3 gange i forekomsten af solid tumor SPM hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med dexamethason indtil progression eller i 18 måneder (1,58 pr.100 personår), sammenlignet med thalidomid i kombination med melphalan og prednison (1,19 pr. 100 personår).

Hos NDMM-patienter, der fik lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, var forekomsten af hæmatologisk SPM 0,00 - 0,16 pr. 100 personår, og forekomsten af SPM i form af solide tumorer var 0,21 - 1,04 pr. 100 personår.

Den øgede risiko for sekundær primær malignitet forbundet med lenalidomid er relevant også i forbindelse med NDMM efter stamcelletransplantation (SCT). Selvom denne risiko endnu ikke er fuldt beskrevet, skal man huske på den, når man overvejer at bruge Lenalidomid Zentiva i denne situation.

Forekomsten af hæmatologiske maligniteter, især AML, MDS og B-celle-maligniteter (herunder Hodgkins lymfom), var 1,31 pr. 100 personår for lenalidomid-armene og 0,58 pr. 100 personår for placebo-armene (1,02 pr. 100 personår for patienter, der får lenalidomid efter ASCT, og 0,60 pr. 100 personår for patienter, der ikke får lenalidomid efter ASCT). Forekomsten af SPM i form af solide tumorer var 1,36 pr. 100 personår for lenalidomid-armene og 1,05 pr. 100 personår for placebo- armene (1,26 pr. 100 personår for patienter, der får lenalidomid efter ASCT, og 0,60 pr. 100 personår for patienter, der ikke får lenalidomid efter ASCT).

Risikoen for forekomst af hæmatologisk SPM skal overvejes, før behandling med lenalidomid indledes, enten i kombination med melphalan eller umiddelbart efter højdosis melphalan og ASCT. Patienterne skal omhyggeligt evalueres for forekomst af SPM før og under behandlingen ved hjælp af standard-cancerscreening og indiceret behandling iværksættes.

*Progression til AML ved lav- eller intermediær-1-risiko MDS*

* *Karyotype*

*Baseline*-variabler, herunder kompleks cytogenetik er forbundet med progression til AML hos personer, som er transfusionsafhængige og har en Del (5q)-anomali. I en kombineret analyse af 2 kliniske studier med lenalidomid hos patienter med lav- eller intermediær-1-risiko MDS, havde personer med kompleks cytogenetik den højeste estimerede 2‑års kumulative risiko for progression til AML (38,6 %). Den estimerede frekvens af 2‑års progression til AML hos patienter med en isoleret Del (5q)-anomali var 13,8 %, sammenlignet med 17,3 % hos patienter med Del (5q) og en yderligere cytogenetisk anomali.

Som et resultat heraf er risk/benefit-forholdet for lenalidomid, når MDS er forbundet med Del (5q) og kompleks cytogenetik, ukendt.

* *TP53 status*

En TP53-mutation findes hos 20 ‑ 25 % af patienterne med lav risiko MDS Del (5q) og er forbundet med en højere risiko for progression til AML. I en post-hoc-analyse af et klinisk studie med lenalidomid ved lav- eller intermediær-1-risiko MDS (MDS004) var den estimerede 2‑års hyppighed for progression til AML 27,5 % hos IHC-p53-positive patienter (1 % testniveau af kraftig kernefarvning ved brug af immunhistokemisk vurdering af p53- proteinet som et surrogat for TP53-mutationstatus) og 3,6 % hos IHC-p53-negative patienter (p = 0,0038) (se pkt. 4.8).

*Progression til andre maligniteter ved MCL*

Ved MCL er AML, B-cellemaligniteter og non-melanom-hudcancer (NMSC) identificerede risici.

*Sekundære primære maligniteter ved FL*

I et studie af recidiveret/refraktært iNHL, som inkluderede patienter med FL, blev der ikke observeret nogen forhøjet risiko for SPM'er i lenalidomid/rituximab-armen sammenlignet med armen med placebo/rituximab. Forekomsten af hæmatologisk SPM fra AML var 0,29 pr. 100 personår i lenalidomid/rituximab-armen sammenlignet med 0,29 pr. 100 personår hos patienter, der fik placebo/rituximab. Forekomsten af hæmatologiske plus solid tumor SPM'er (ekskl. non-melanom hudcancer) var 0,87 pr. 100 personår i lenalidomid/rituximab-armen sammenlignet med 1,17 pr. 100 personår hos patienter, der fik placebo/rituximab, med en median opfølgning på 30,59 måneder (interval fra 0,6 til 50,9 måneder).

Former af non-melanom hudcancer er identificerede risici, og de omfatter planocellulære karcinomer i huden og basalcellekarcinomer.

Lægerne bør overvåge patienterne for udvikling af SPM'er. Både den mulige fordel ved lenalidomid og risikoen for SPM'er bør overvejes, når behandling med lenalidomid overvejes.

*Leversygdomme*

Leversvigt, herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lenalidomid i kombinationsbehandling: akut leversvigt, toksisk hepatitis, cytolytisk hepatitis, kolestatisk hepatitis og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis. Mekanismen for svær lægemiddelinduceret hepatotoksicitet er stadig ukendt, selvom eksisterende viral leversygdom, forhøjede leverenzymer ved *baseline* og muligvis behandling med antibiotika i nogle tilfælde kan være risikofaktorer.

Unormale leverfunktionsprøver blev rapporteret med en hyppighed på almindelig og var generelt asymptomatiske og reversible efter seponering. Når parametrene er vendt tilbage til *baseline*-værdier, kan behandling med en lavere dosis overvejes.

Lenalidomid udskilles af nyrerne. Det er vigtigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, så der undgås plasmaniveauer, der kan øge risikoen for hæmatologiske bivirkninger eller hepatotoksicitet. Monitorering af leverfunktionen anbefales især ved en anamnese med eller en pågående viral leverinfektion, eller når lenalidomid anvendes i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med leverdysfunktion.

*Infektion med eller uden neutropeni*

Patienter med myelomatose har tendens til at udvikle infektioner, herunder pneumoni. En højere infektionshyppighed blev observeret med lenalidomid i kombination med dexamethason sammenlignet med melphalan, prednison og thalidomid (MPT) hos patienter med NDMM, der ikke er egnede til transplantation, og med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo hos patienter med NDMM, der har gennemgået ASCT. Infektioner af grad ≥ 3 forekom i sammenhæng med neutropeni hos under en tredjedel af patienterne. Patienter med kendte risikofaktorer for infektioner bør overvåges nøje. Alle patienter bør rådes til straks at søge lægehjælp ved det første infektionstegn (f.eks. hoste, feber osv.), og derved gøre en tidlig behandling mulig for at reducere sværhedsgraden.

*Viral reaktivering*

Der er rapporteret om tilfælde af viral reaktivering, herunder alvorlige tilfælde af herpes zoster- eller hepatitis B-virus (HBV)‑reaktivering hos patienter, der får lenalidomid.

Nogle af tilfældene af viral reaktivering var dødelige.

Nogle af tilfældene af herpes zoster-reaktivering førte til dissemineret herpes zoster, meningitis herpes zoster eller oftalmisk herpes zoster, der krævede en midlertidig afbrydelse eller en permanent seponering af behandlingen med lenalidomid og passende antiviral behandling.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B hos patienter, der fik lenalidomid, og som tidligere har været inficeret med HBV. Nogle af disse tilfælde udviklede sig til akut leversvigt og førte til seponering af lenalidomid og passende antiviral behandling. HBV-status bør klarlægges før behandling med lenalidomid påbegyndes. For patienter, der tester positive for HBV-infektion, anbefales det at konsultere en læge med erfaring i at behandle hepatitis B.

Der bør udvises forsigtighed, når lenalidomid anvendes til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV, herunder patienter, som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Disse patienter bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen.

*Progressiv multifokal leukoencefalopati*

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), herunder med fatal udgang, ved behandling med lenalidomid. PML blev rapporteret fra adskillige måneder til adskillige år efter påbegyndelse af behandling med lenalidomid. Der er generelt rapporteret om tilfælde hos patienter, der er i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere er blevet behandlet med anden immunsuppressiv kemoterapi. Læger bør overvåge patienter med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differentialdiagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienter bør også rådes til at orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML bør baseres på neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af rygmarvsvæsken for JC-virus (JCV)-dna ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV- test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen afbrydes, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal lenalidomid seponeres permanent.

*Patienter med NDMM*

Der var en større hyppighed af intolerans (grad 3 eller 4 bivirkninger, alvorlige bivirkninger, seponering) hos patienter i alderen > 75 år, ISS-trin III, ECOG PS ≥ 2 eller

CrCl < 60 ml/min, når lenalidomid gives i kombination. Patienter bør vurderes nøje for deres evne til at tolerere lenalidomid i kombination, under hensyntagen til alder, ISS‑trin III, ECOG PS ≥ 2 eller CrCl < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

*Katarakt*

Der er blevet rapporteret katarakt med en større hyppighed hos patienter, der fik lenalidomid i kombination med dexamethason, især når det blev anvendt i længere tid. Det anbefales at overvåge synsevnen regelmæssigt.

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Erytropoietiner eller andre stoffer, som kan øge risikoen for trombose som f.eks. hormonsubstitutionsbehandling, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med myelomatose, som får lenalidomid sammen med dexamethason (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Orale præventionsmidler

Der er ikke udført interaktionsstudier med orale præventionsmidler. Lenalidomid er ikke en enzyminduktor. I et *in vitro-*studie med humane hepatocytter inducerede lenalidomid i de forskellige undersøgte koncentrationer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4/5. Derfor forventes der ingen induktion, som fører til reduceret virkning af lægemidler, herunder hormonelle præventionsmidler, hvis lenalidomid administreres alene. Dexamethason er imidlertid kendt som en svag til moderat induktor af CYP3A4 og påvirker sandsynligvis også andre enzymer samt transportproteiner. Det kan ikke udelukkes, at virkningen af orale præventionsmidler reduceres under behandlingen. Der skal tages effektive forholdsregler for at undgå graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Warfarin

Samtidig administration af flere 10 mg doser af lenalidomid havde ingen virkning på R- og S- warfarins enkeltdosisfarmakokinetik. Samtidig administration af en enkelt dosis på 25 mg warfarin havde ingen virkning på farmakokinetikken for lenalidomid. Det vides imidlertid ikke, om der er en interaktion ved klinisk anvendelse (samtidig behandling med dexamethason). Dexamethason er en svag til moderat enzyminduktor, og dens effekt på warfarin kendes ikke. Omhyggelig overvågning af warfarin-koncentrationen tilrådes under behandlingen.

Digoxin

Samtidig administration af lenalidomid 10 mg én gang dagligt øgede digoxins plasmaeksponering (0,5 mg, enkeltdosis) med 14 % med 90 % konfidensinterval (CI): 0,52 - 28,2 %. Det vides ikke, om virkningen er anderledes ved klinisk anvendelse (højere lenalidomid-doser og samtidig behandling med dexamethason). Digoxin-koncentrationen bør derfor monitoreres under behandlingen med lenalidomid.

Statiner

Der er en øget risiko for rabdomyolyse, når statiner administreres samtidigt med lenalidomid, muligvis blot en additiv risiko. Øget klinisk og laboratoriemæssig overvågning er påkrævet, især i de første behandlingsuger.

Dexamethason

Samtidig administration af enkelte eller flere doser dexamethason (40 mg én gang dagligt) har ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lenalidomid efter gentagne doser (25 mg én gang dagligt).

Interaktioner med P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere

*In vitro* er lenalidomid et substrat for P-gp, men det er ikke en P-gp-hæmmer. Samtidig administration af flere doser af den potente P-gp-hæmmer quinidin (600 mg, to gange dagligt) eller den moderate P- gp-hæmmer/substrat temsirolimus (25 mg) har ingen klinisk relevant virkning på lenalidomids farmakokinetik (25 mg). Samtidig administration af lenalidomid ændrer ikke temsirolimus’ farmakokinetik.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

På grund af lenalidomids teratogene potentiale skal det ordineres under et program til svangerskabsforebyggelse (se pkt. 4.4), medmindre der er pålidelig evidens for, at patienten ikke er fertil.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception. Hvis en kvinde, som er i behandling med lenalidomid, bliver gravid, skal behandlingen ophøre, og patienten skal henvises til en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning. Hvis en kvindelig partner til en mandlig patient, som tager lenalidomid, bliver gravid, anbefales det at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning.

Lenalidomid er til stede i human sæd i ekstremt små mængder under behandlingen og kan ikke påvises i den humane sæd 3 dage efter seponering af stoffet hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.2). Som forholdsregel og under hensyntagen til særlige patientpopulationer med forlænget eliminationstid såsom ved nedsat nyrefunktion skal alle mandlige patienter, der er i behandling med lenalidomid, benytte kondom under hele behandlingen, under dosisafbrydelse og i 1 uge efter behandlingsophør, hvis deres partner er gravid eller i den fertile alder og ikke bruger kontraception.

Graviditet

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er et kendt humanteratogent aktivt stof, som forårsager svære livstruende fødselsdefekter.

Hos aber medførte lenalidomid misdannelser, som ligner dem, der er beskrevet i forbindelse med thalidomid (se pkt. 5.3). Derfor kan det forventes, at lenalidomid har en teratogen virkning, og lenalidomid er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om lenalidomid udskilles i modermælk. Derfor skal amning ophøre under behandling med lenalidomid.

Fertilitet

Et fertilitetsstudie hos rotter med lenalidomid-doser på op til 500 mg/kg (ca. 200 - 500 gange de humane doser på hhv. 25 mg og 10 mg, baseret på legemsoverfladearealet) fremkaldte ingen uønskede virkninger på fertiliteten og ingen toksicitet for forældregenerationen.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lenalidomid påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed, svimmelhed, døsighed, vertigo og sløret syn er rapporteret under behandling med lenalidomid. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*NDMM: patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid*

Der blev anvendt en konservativ tilgang til at bestemme bivirkningerne fra CALGB 100104. Bivirkningerne, der er beskrevet i tabel 1, omfatter hændelser, der blev rapporteret efter HDM/ASCT, samt hændelser fra perioden med vedligeholdelsesbehandling. En anden analyse, der identificerede hændelser, der forekom efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling, tyder på, at de hyppigheder, der er anført i tabel 1, kan være højere end dem, der rent faktisk blev observeret i perioden med vedligeholdelsesbehandling. I IFM 2005-02 stammede bivirkningerne kun fra perioden med vedligeholdelsesbehandling.

De alvorlige bivirkninger, som blev observeret hyppigere (≥ 5 %) med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid end med placebo, var:

* Pneumoni (10,6 %; kombineret term) fra IFM 2005-02, lungeinfektion (9,4 % [9,4 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling]) fra CALGB 100104

I IFM 2005-02-studiet var de bivirkninger, der blev observeret hyppigere med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid end med placebo:

* Neutropeni (60,8 %), bronkitis (47,4 %), diarré (38,9 %), nasofaryngitis (34,8 %), muskelspasmer (33,4 %), leukopeni (31,7 %), asteni (29,7 %), hoste (27,3 %), trombocytopeni (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) og pyreksi (20,5 %).

I CALGB 100104-studiet var de bivirkninger, der blev observeret hyppigere med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid end med placebo:

* Neutropeni (79,0 % [71,9 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling]), trombocytopeni (72,3 % [61,6 %]), diarré (54,5 % [46,4 %]), udslæt (31,7 % [25,0 %]), øvre luftvejsinfektion (26,8 % [26,8 %], træthed (22,8 % [17,9 %]), leukopeni (22,8 % [18,8 %]) og anæmi (21,0 % [13,8 %]).

*NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.*

I SWOG S0777-studiet var de alvorlige bivirkninger, der blev observeret hyppigere (≥ 5 %) med lenalidomid i kombination med intravenøs bortezomib og dexamethason end med lenalidomid i kombination med dexamethason:

* Hypotension (6,5 %), lungeinfektion (5,7 %), dehydrering (5,0 %).

Bivirkningerne, som blev observeret hyppigere med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason end med lenalidomid i kombination med dexamethason, var:

* Træthed (73,7 %), perifer, neuropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), forstoppelse (56,1 %), hypocalcæmi (50,0 %).

*NDMM: patienter som ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason*

De alvorlige bivirkninger, som hyppigere blev observeret (≥ 5 %) med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason (Rd and Rd18) end med melphalan, prednison og thalidomid (MPT), var:

* Lungebetændelse (9,8 %), nyresvigt (herunder akut) (6,3 %)

De bivirkninger, der hyppigere blev observeret med Rd eller Rd18 end med MPT, var: diarré (45,5 %), træthed (32,8 %), rygsmerter (32,0 %), asteni (28,2 %), insomni (27,6 %), udslæt (24,3 %), nedsat appetit (23,1 %), hoste (22,7 %), pyreksi (21,4 %) og muskelspasmer (20,5 %).

*NDMM: patienter som ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison*

De alvorlige bivirkninger, der hyppigere blev observeret (≥ 5 %) med melphalan, prednison og lenalidomid, efterfulgt af vedligeholdelse med lenalidomid (MPR+R) eller melphalan, prednison og lenalidomid, efterfulgt af placebo (MPR+p) end med melphalan, prednison og placebo, efterfulgt af placebo (MPp+p), var:

* Febril neutropeni (6,0 %), anæmi (5,3 %)

De bivirkninger, der hyppigere blev observeret med MPR+R eller MPR+ p end med MPp+p var:

* Neutropeni (83,3 %), anæmi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni (38,8 %), forstoppelse (34,0 %), diarré (33,3 %), udslæt (28,9 %), pyreksi (27,0 %), perifert ødem (25,0 %), hoste (24,0 %), nedsat appetit (23,7 %) og asteni (22,0 %).

*Myelomatose: patienter der har fået mindst 1 tidligere behandling*

I 2 placebokontrollerede fase III-studier fik 353 patienter med myelomatose lenalidomid/dexamethason-kombinationen og 351 fik placebo/dexamethason-kombinationen.

De alvorligste bivirkninger, der hyppigere blev observeret med lenalidomid/dexamethason end med placebo/dexamethason-kombinationen, var:

* Venøs tromboemboli (dyb venetrombose (DVT), lungeemboli) (se pkt. 4.4), grad 4 neutropeni (se pkt. 4.4)

De observerede bivirkninger, som opstod hyppigere med lenalidomid og dexamethason end med placebo og dexamethason i en samlet oversigt af kliniske studier med myelomatose (MM-009 og MM-010) var:

* Træthed (43,9 %), neutropeni (42,2 %), forstoppelse (40,5 %), diarré (38,5 %), muskelkrampe (33,4 %), anæmi (31,4 %), trombocytopeni (21,5 %), og udslæt (21,2 %).

*MDS*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid hos patienter med MDS er baseret på data fra i alt 286 patienter fra 1 fase II-studie og 1 fase III-studie (se pkt. 5.1). I fase II-studiet var alle 148 patienter i behandling med lenalidomid. I fase III-studiet var 69 patienter i behandling med lenalidomid 5mg, 69 patienter i behandling med 10 mg, og 67 patienter fik placebo i løbet af den dobbeltblindet fase af studiet.

Der var en tendens til, at de fleste bivirkninger forekom i løbet af de første 16 ugers behandling med lenalidomid.

Alvorlige bivirkninger omfatter:

* Venøs tromboemboli (dyb venetrombose (DVT), lungeemboli) (se pkt. 4.4), grad 3 eller 4 neutropeni, febril neutropeni og grad 3 eller 4 trombocytopeni (se pkt. 4.4).

De almindeligt observerede bivirkninger, der forekom hyppigere i lenalidomid-grupperne sammenlignet med kontrolarmen i fase III-studiet, var:

* Neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), forstoppelse (19,6 %), kvalme (19,6 %), pruritus (25,4 %), udslæt (18,1 %), træthed (18,1 %) og muskelspasmer (16,7 %).

*MCL*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid hos patienter med er baseret på data fra 254 patienter fra et randomiseret, kontrolleret fase II-studie, MCL-002 (se pkt. 5.1).

Desuden er bivirkninger fra det understøttende studie, MCL-001, blevet inkluderet i tabel 3.

Alvorlige bivirkninger, der i studie MCL-002 blev observeret hyppigere i lenalidomidarmen end i kontrolarmen (med en forskel på mindst 2 procentpoint), var:

* Neutropeni (3,6 %), lungeemboli (3,6 %), diarré (3,6 %)

De hyppigst observerede bivirkninger, der i studie MCL-002 opstod hyppigere i lenalidomidarmen end i kontrolarmen, var

* Neutropeni (50,9 %), anæmi (28,7 %), diarré (22,8 %), træthed (21,0 %), forstoppelse (17,4 %), pyreksi (16,8 %) og udslæt (herunder allergisk dermatitis) (16,2 %).

I studie MCL-002 var der samlet en tilsyneladende stigning i tidlige (inden for 20 uger) dødsfald. Der var en øget risiko for tidligt dødsfald blandt patienter med stor tumorbyrde ved *baseline*, 16/81 (20 %) tidlige dødsfald i lenalidomidarmen og 2/28 (7 %) tidlige dødsfald i kontrolarmen. Inden for 52 uger var de tilsvarende tal 32/81 (39,5 %) og 6/28 (21 %) (se pkt. 5.1).

I lenalidomidarmen seponerede 11/81 (14 %) patienter med stor tumorbyrde behandlingen i løbet af behandlingscyklus 1 *vs.* 1/28 (4 %) i kontrolarmen. Den primære årsag til, at patienter med stor tumorbyrde seponerede lenalidomid i løbet af behandlingscyklus 1, var bivirkninger, 7/11 (64 %). Stor tumorbyrde blev defineret som mindst 1 læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

*FL*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid i kombination med rituximab hos patienter med tidligere behandlet FL er baseret på data fra 294 patienter fra et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, NHL-007.

Desuden er bivirkninger fra det understøttende studie, NHL-008, blevet inkluderet i tabel 5.

Alvorlige bivirkninger, der i studie NHL-007 blev observeret hyppigere i lenalidomid/rituximab armen (med en forskel på mindst 1 procentpoint) sammenlignet med armen med placebo/rituximab, var:

* Febril neutropeni (2,7 %), lungeemboli (2,7 %), lungebetændelse (2,7 %).

I NHL-007-studiet var de bivirkninger, der hyppigere blev observeret i lenalidomid/rituximab-armen sammenlignet med lenalidomid/rituximab armen (med en mindst 2 % større hyppighed mellem armene), var:

* Neutropeni (58,2 %), diarré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), forstoppelse (21,9 %), hoste (21,9 %) og træthed (21,9 %).

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, som blev observeret hos patienter, der blev behandlet med lenalidomid, er opført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne er inkluderet i passende kategorier i tabellen nedenunder i henhold til den største observerede hyppighed i alle de primære kliniske studier.

*Oversigt i tabelform for monoterapi ved myelomatose*

Grundlaget for nedenstående tabel er data indsamlet under NDMM-studier hos patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. Data er ikke blevet justeret i forhold til den længere behandlingsvarighed i de lenalidomid-arme, der fortsatte til sygdomsprogression, *vs.* placebo-armene i de pivotale myelomatosestudier (se pkt. 5.1)

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter med myelomatose, der blev behandlet med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligPneumoni1,2 Øvre luftvejsinfektion Neutropenisk infektionBronkitis1 Influenza1 Gastroenteritis1 Sinusitis Nasofaryngitis RhinitisAlmindeligInfektion1Urinvejsinfektion1,3 Nedre luftvejsinfektionLungeinfektion1  | Meget almindeligPneumoni1,1 Neutropenisk infektionAlmindeligSepsis1,4 Bakteriæmi Lungeinfektion1 Bakteriel nedre luftvejsinfektionBronkitis1 Influenza1 Gastroenteritis1Herpes zoster1 Infektion1 |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | AlmindeligMDS1,3 |  |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligNeutropeni1,5Febril neutropeni1,5Trombocytopeni1,5 AnæmiLeukopeni1 Lymfopeni | Meget almindeligNeutropeni1,5, Febril neutropeni1,5Ttrombocytopeni1,5Anæmi, Leukopeni1, Lymfopeni AlmindeligPancytopeni1 |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligHypokaliæmi | AlmindeligHypokaliæmi Dehydrering |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligParæstesiAlmindeligPerifer neuropati6 | AlmindeligHovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** | AlmindeligLungeemboli1,3 | AlmindeligDyb venetrombose1,5,7 |
| **Luftveje, thorax****og mediastinum** | Meget almindeligHosteAlmindeligDyspnø1 Rinoré | AlmindeligDyspnø1 |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré ForstoppelseAbdominalsmerter Kvalme  | AlmindeligDiarré Opkastning Kvalme |
|  | AlmindeligOpkastning Øvre abdominalsmerter |  |
| **Lever og galdeveje** | Meget almindeligUnormale leverfunktionstests | AlmindeligUnormale leverfunktionstests |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt Tør hud | AlmindeligUdslæt Kløe |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindelig MuskelspasmerAlmindeligMyalgi Muskuloskeletale smerter |  |
| **Almene symptomer og****reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthed Asteni Pyreksi | AlmindeligTræthed Asteni |

1. Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med NDMM, der havde gennemgået ASCT.
2. ”Pneumoni” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Bronkopneumoni, lobær pneumoni, Pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, Klebsiella-pneumoni, Legionella-pneumoni, Mycoplasma-pneumoni, pneumokok pneumoni, streptokok pneumoni, viral pneumoni, lungeforstyrrelse, pneumonitis
3. Gælder kun alvorlige bivirkninger
4. “Sepsis” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Bakteriel sepsis, pneumokok-sepsis, sepsis, septisk shock, stafylokok-sepsis
5. Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
6. “Perifer neuropati” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati
7. “Dyb venetrombose” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Dyb venetrombose, trombose, venøs trombose

*Oversigt over kombinationsbehandling i tabelform ved myelomatose*

Grundlaget for nedenstående tabel er data indsamlet under studier af myelomatose med kombinationsbehandling. Data er ikke blevet justeret i forhold til den længere behandlingsvarighed i lenalidomid-baserede arme, der fortsatte behandling til sygdomsprogression, *vs.* komparator-arme i de pivotale myelomatosestudier (se pkt. 5.1).

Tabel 2. Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med myelomatose, der blev behandlet med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, dexamethason eller melphalan og prednison

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligPneumoni1,2 Infektion i de øvre luftveje1 Bakterie-, virus og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)1 Nasofaryngitis Faryngitis Bronkitis1RhinitisAlmindeligSepsis1,2, Lungeinfektion2Urinvejsinfektion2 Sinusitis1 | AlmindeligPneumoni1,2Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)1Cellulitis1Sepsis1Lungeinfektion2Bronkitis1Luftvejsinfektion2Urinvejsinfektion2Infektiøs enterocolitis |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Ikke almindelig Basalcellekarcinomer1,3 Planocellulær hudcancer1,3,4 | AlmindeligAML1 MDS1Planocellulært hudkarcinom1,3,5Ikke almindeligT-celletype akut leukæmi1Basalcellekarcinom1,3TLS |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligNeutropeni1,2,3Trombocytopeni1,2,3Anæmi1, Blødningsforstyrrelser3LeukopeniLymfopeniAlmindeligFebril neutropeni1,3 Pancytopeni1Ikke almindeligHæmolyse Autoimmun hæmolytisk anæmi Hæmolytisk anæmi | Meget almindeligNeutropeni1,2,3Trombocytopeni1,2,3Anæmi1LeukopeniLymfopeniAlmindeligFebril neutropeni1,3 Pancytopeni1 Hæmolytisk anæmiIkke almindeligHyperkoagulation Koagulopati |
| **Immunsystemet** | Ikke almindeligOverfølsomhed3 |  |
| **Det endokrine system** | AlmindeligHypotyroidisme |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligHypokaliæmi1,2 Hyperglykæmi Hypoglykæmi Hypokalcæmi1 Hyponatriæmi1 Dehydrering2 Nedsat appetit 2 VægttabAlmindeligHypomagnesiæmi Hyperurikæmi Hyperkalcæmi6 | AlmindeligHypokaliæmi1,2Hyperglykæmi Hypokalcæmi1Diabetes mellitus1HypofosfatæmiHyponatriæmi1 HyperurikæmiPodagra Dehydrering2 Nedsat appetit2 Vægttab |
| **Psykiske forstyrrelser** | Meget almindeligDepression InsomniIkke almindeligTab af libido | AlmindeligDepression Insomni |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligPerifer neuropati2 ParæstesiSvimmelhed2 Tremor Dysgeusi HovedpineAlmindeligAtaksiBalanceforstyrrelserSynkope2NeuralgiDysæstesi  | Meget almindeligPerifer neuropati2AlmindeligCerebrovaskulær hændelse1 Svimmelhed2 Synkope2NeuralgiIkke almindeligIntrakraniel blødning3 Transitorisk iskæmisk attak Cerebral iskæmi |
| **Øjne** | Meget almindeligKatarakt Sløret synAlmindeligNedsat synsskarphed | AlmindeligKataraktIkke almindeligBlindhed |
| **Øre og labyrint** | AlmindeligDøvhed (herunder hypakusi)Tinnitus |  |
| **Hjerte** | AlmindeligAtrieflimren1,2BradykardiIkke almindeligArytmiForlænget QT-interval AtrieflagrenVentrikulære ekstrasystoler | AlmindeligMyokardieinfarkt (herunder akut)1,3Atrieflimren1,2 Kongestiv hjerteinsufficiens1TakykardiHjerteinsufficiens1,2Myokardieiskæmi1 |
| **Vaskulære sygdomme** | Meget almindeligVenøse tromboemboliske hændelser3, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli1,2,3Hypotension2Almindelig Hypertension Ekkymose^ | Meget almindelig Venøse tromboemboliskehændelser3, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli1,2,3AlmindeligVaskulitisHypotension2HypertensionIkke almindeligIskæmi Perifer iskæmi Intrakraniel venøs sinustrombose |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindeligDyspnø1,2 Epistaxis3HosteAlmindeligDysfoni | AlmindeligRespirationsbesvær1Dyspnø1,2Pleuritisk smerte2Hypoksi2 |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré1,2 Forstoppelse1Abdominalsmerter2 Kvalme Opkastning2 DyspepsiMundtørhed StomatitisAlmindeligGastrointestinal blødning (herunder rektalblødning, hæmorideblødning, blødende mavesår og gingivalblødning)2,3DysfagiIkke almindeligColitis Caecitis | AlmindeligGastrointestinal blødning1,2,3TyndtarmsobstruktionDiarré2 Forstoppelse1 Abdominalsmerter2Kvalme Opkastning |
| **Lever og galdeveje** | Meget almindeligForhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransferaseAlmindeligHepatocellulær skade2 Unormale leverfunktionstest1Hyperbilirubinæmi Ikke almindeligLeversvigt3 | AlmindeligKolestasis1 Hepatotoksicitet Hepatocellulær skade2 Forhøjet alaninaminotransferase Unormale leverfunktionstest1Ikke almindeligLeversvigt3 |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt2 PruritusAlmindeligUrticaria Hyperhidrose Tør hud Hyperpigmentering i hudenEksem ErytemIkke almindeligDRESS2Misfarvning af hudenLysfølsomhedsreaktion | AlmindeligUdslæt2Ikke almindeligDRESS2 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindeligMuskelsvaghed2 Muskelspasmer Knoglesmerter1 Smerter og ubehag i knogler, led muskler og bindevæv (herunder rygsmerter1,2) Ekstremitetssmerter MyalgiArtralgi1Almindelig Hævelse af led  | AlmindeligMuskelsvaghed2knoglesmerter1 Smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmerter1,2)Ikke almindeligHævelse af led |
| **Nyrer og urinveje** | Meget almindeligNyresvigt (herunder akut)1,2AlmindeligHæmaturi3 Urinretention UrininkontinensIkke almindeligErhvervet Fanconis syndrom | Ikke almindeligRenal tubulær nekrose |
| **Det reproduktive****system og mammae** | AlmindeligErektil dysfunktion |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthed1,2 Ødemer (herunder perifere ødemer) Pyreksi1,2 Asteni Influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine og kulderystelser)AlmindeligBrystsmerter Letargi | Meget almindeligTræthed1,2 Almindelig Perifere ødemer Pyreksi1,2Asteni |
| **Undersøgelser** | Meget almindeligForhøjet alkalisk fosfatase i blodetAlmindeligForhøjet C-reaktivt protein |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** | AlmindeligFaldtendens Kontusion3 |  |

1. Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med multipelt myelom behandlet med lenalidomid i kombination med dexamethason eller med melphalan og prednison.
2. Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med NDMM behandlet med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.
3. Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.
4. Planocellulær hudcancer blev rapporteret i kliniske studier hos patienter med myelom, der tidligere blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med kontrollerne.
5. Planocellulært hudkarcinom på huden blev rapporteret i et klinisk studie hos NDMM-patienter behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med kontrollerne.
6. Gælder kun alvorlige bivirkninger.

*Tabel med oversigt af monoterapi*

Grundlaget for disse tabeller er data indsamlet fra de primære monoterapistudier hos patienter med MDS og MCL.

Tabel 3. Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med MDS, der blev behandlet med lenalidomid1

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligBakterie-, virus og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)2  | Meget almindeligPneumoni2AlmindeligBakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)2Bronkitis |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligTrombocytopeni2,3Neutropeni2,3Leukopeni,Anæmi2 | Meget almindeligTrombocytopeni2,3Neutropeni2,3Leukopeni,Anæmi2AlmindeligFebril neutropeni2,3  |
| **Det endokrine system** | Meget almindeligHypothyroidisme |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligNedsat appetitAlmindeligJern overloadVægttab | AlmindeligHyperglykæmi2 Nedsat appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | AlmindeligHumørsvingninger2,4 |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligSvimmelhedHovedpineAlmindeligParæstesi  |  |
| **Hjerte** |  | AlmindeligAkut myokardieinfarkt2,3Atrieflimren2Hjerteinsufficiens2 |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig Hypertension Hæmatom | Almindelig Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli2,3 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindeligEpistaxis3 |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré2 Abdominalsmerter (i den øvre del) Kvalme OpkastningForstoppelseAlmindeligMundtørhedDyspepsi | AlmindeligDiarré2 Kvalme Tandpine |
| **Lever og galdeveje** | AlmindeligUnormale leverfunktionstest | AlmindeligUnormale leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslætTør hud | AlmindeligUdslætPruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindelig Muskelspasmer Smerter i knogler, led og muskler (herunder rygsmerter2 og ekstremitetssmerter) Artralgi1Myalgi | AlmindeligRygsmerter2 |
| **Nyrer og urinveje** |  | AlmindeligNyresvigt2 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthedPerifere ødemer Influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, faryngitis, myalgi, smerter i knogler, led og muskler, og hovedpine) | Almindelig Pyreksi |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |  | AlmindeligFaldtendens  |

Algoritme anvendt for inklusion i produktresuméet: Alle bivirkninger, der blev opfanget af fase III-studiets algoritme, er inkluderet i det europæiske produktresumé. For disse bivirkninger blev der foretaget en ekstra kontrol af den bivirkningshyppighed, der blev fastlagt af fase II-studiets algoritme. Hvis hyppigheden af bivirkningen var højere i fase II-studiet end i fase III-studiet, blev bivirkningen inkluderet i det europæiske produktresumé med hyppigheden fra fase II-studiet.

1. Algoritme anvendt for MDS:
* MDS fase III-studie (dobbeltblindet sikkerhedspopulation, forskel mellem lenalidomid 5/10 mg og placebo i henhold til indledende dosisforløb forekommende hos mindst 2 personer):
* Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne på lenalidomid, og mindst 2 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
* Alle grad 3 og 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne på lenalidomid, og mindst 1 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
* Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne på lenalidomid, og mindst 1 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
* MDS fase II-studie:
* Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne i behandling med lenalidomid
* Alle grad 3 og 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i behandling med lenalidomid
* Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i behandling med lenalidomid
1. Bivirkninger rapporteret som alvorlige i MDS kliniske studier
2. Se pkt. 4.8 beskrivelse af udvalgte bivirkninger
3. Humørsvingninger blev rapporteret som en almindelig bivirkning i MDS fase-III studiet; det blev ikke rapporteret som en grad 3 eller 4 bivirkning

Tabel 4. Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med MCL, der blev behandlet med lenalidomid

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligBakterie-, virus og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)1 NasofaryngitisPneumoni1AlmindeligSinusitis | AlmindeligBakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)1Pneumoni1 |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Almindelig TFR | AlmindeligTFRPlanocellulært hudcancer1,2Basalcellekarcinom1,2 |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligTrombocytopeni2Neutropeni1,2Leukopeni1Anæmi1 AlmindeligFebril neutropeni1,2 | Meget almindeligTrombocytopeni2Neutropeni1,2Anæmi1AlmindeligFebril neutropeni1,2 Leukopeni1 |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligNedsat appetitVægttabHypokaliæmiAlmindeligDehydrering1 | AlmindeligDehydrering1Hyponatriæmi Hypokalcæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | AlmindeligInsomni |  |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligDysgeusiHovedpinePerifer neuropati  | AlmindeligPerifer sensorisk neuropatiLetargi |
| **Hjerte** |  | AlmindeligMyokardieinfarkt (herunder akut)1,2Hjerteinsufficiens |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig Hypotension1 | Almindelig Dyb venetrombose1Lungeemboli1,2 Hypotension1 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindeligDyspnø1 | AlmindeligDyspnø1 |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré1 Kvalme1Opkastning1ForstoppelseAlmindeligAbdominalsmerter1 | AlmindeligDiarré1 Abdominalsmerter1Forstoppelse |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt (herunder allergisk dermatitis)PruritusAlmindeligNattesvedTør hud | AlmindeligUdslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindelig Muskelspasmer RygsmerterAlmindeligArtralgiEkstremitetssmerterMuskelsvaghed1 | AlmindeligRygsmerterMuskelsvaghed1ArtralgiEkstremitetssmerter |
| **Nyrer og urinveje** |  | AlmindeligNyresvigt1 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthedAsteni1Perifere ødemer Influenzalignende sygdom (herunder pyreksi1, hoste)AlmindeligKulderystelser | Almindelig Pyreksi1Asteni1Træthed |

Algoritme anvendt for MCL:

* MCL kontrolleret fase II-studie:
* Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 2 % forskel i andelen mellem lenalidomid- og kontrolarmen
* Alle grad 3 og 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1.0 % forskel i andelen mellem lenalidomid- og kontrolarmen
* Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1.0 % forskel i andelen mellem lenalidomid- og kontrolarmen
* MDS enkeltarmet fase II-studie:
* Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne
* Alle grad 3 og 4 bivirkninger, rapporteret under behandlingen hos 2 eller flere personer
* Alle alvorlige bivirkninger, rapporteret under behandlingen hos 2 eller flere personer
1. Bivirkninger rapporteret som alvorlige i MCL kliniske studier
2. Se pkt. 4.8 beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Tabel med resumé af kombinationsbehandling ved FL*

Den følgende tabel er udfærdiget fra data indsamlet i de primære studier (NHL-007 og NHL-008), der brugte lenalidomid i kombination med rituximab til patienter med FL.

Tabel 5. Bivirkninger indberettet i kliniske studier med patienter med FL, i behandling med lenalidomid i kombination med rituximab

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligInfektion i de øvre luftveje AlmindeligPneumoni1InfluenzaBronkitisSinusitisUrinvejsinfektion | AlmindeligPneumoni1Sepsis1LungeinfektionBronkitisGastroenteritisSinusitisUrinvejsinfektionCellulitis1 |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Meget almindelig Tumor-flare2AlmindeligPlanocellulær hudcancer1,3,4 | AlmindeligBasalcellekarcinom1,  |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligNeutropeni1,2, Anæmi1 Trombocytopeni2 Leukopeni4Lymfopeni5 | Meget almindeligNeutropeni1,2 AlmindeligAnæmi1Trombocytopeni2Febril neutropeni1Pancytopeni1 Leukopeni4Lymfopeni5 |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligNedsat appetitHypokaliæmiAlmindeligHypofosfatæmiDehydrering  | AlmindeligDehydrering Hypokalcæmi1, Hypokaliæmi HypofosfatæmiHyperurikæmi  |
| **Psykiske forstyrrelser** | AlmindeligDepression Insomni |  |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligHovedpineSvimmelhed AlmindeligPerifer sensorisk neuropati Dysgeusi  | AlmindeligSynkope |
| **Hjerte** | Ikke almindeligArytmi |  |
| **Vaskulære sygdomme** | AlmindeligHypotension | AlmindeligLungeemboli Hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindeligDyspnø1 HosteAlmindeligOropharyngeal smerte Dysfoni | AlmindeligDyspnø1 |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligAbdominalsmerter2 Diarré ForstoppelseKvalme Opkastning DyspepsiAlmindeligAbdominalsmerter i den øvre del StomatitisMundtørhed  | AlmindeligAbdominalsmerter1DiarréForstoppelse Stomatitis |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt6 PruritusAlmindeligTør hud NattesvedErytem | AlmindeligUdslæt6Pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindeligMuskelspasmer RygsmerterArtralgi AlmindeligEkstremitetssmerter MuskelsvaghedMuskuloskeletale smerter MyalgiNakkesmerter | AlmindeligMuskelsvaghed Nakkesmerter |
| **Nyrer og urinveje** |  | AlmindeligAkut nyresvigt  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligPyreksiTræthed Asteni Perifere ødemerAlmindeligUtilpashedKulderystelser  | Meget almindeligTræthed Asteni |
| **Undersøgelser** | Meget almindeligForhøjet alaninaminotransferase AlmindeligVægttabForhøjet serum-bilirubin |  |

Anvendt algoritme for FL:

* + Kontrolleret fase III-studie:
		- NHL-007 bivirkninger: Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne i lenalidomid/rituximab-armen, og med en mindst 2 % større hyppighed (%) i lenalidomidarmen sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation).
		- NHL-007 grad 3-4 bivirkninger :Alle grad 3 eller 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos mindst 1 % af personerne i lenalidomid/rituximab-armen, og med en mindst 1 % større hyppighed i lenalidomidarmen sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation).
		- NHL-007 alvorlige bivirkninger: Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos mindst 1 % af personerne i lenalidomid/rituximab-armen, og med en mindst 1 % større hyppighed i lenalidomid-/rituximabarmen sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation).
	+ FL enkelt arm fase III-studie:
		- NHL-008 bivirkninger: Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne.
		- NHL-008 grad 3-4 bivirkninger :Alle grad 3 eller 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen, rapporteret hos ≥1 % af personerne.
		- NHL-008 alvorlige bivirkninger: Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen, rapporteret hos ≥1 % af personerne.
1. Bivirkninger rapporteret som alvorlige i FL-kliniske studier.
2. Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.
3. Gælder kun alvorlige bivirkninger.
4. Leukopeni inkluderer PT leukopeni og reduceret antal hvide blodlegemer.
5. Lymfopeni inkluderer PT-lymfopeni, og reduceret lymfocyttal.
6. Bivirkninger rapporteret som alvorlige i kliniske studier af Mantle celle lymfom.

*Oversigt over bivirkninger efter markedsføring i tabelform*

I tillæg til de ovennævnte bivirkninger identificeret fra de pivotale kliniske studier er grundlaget for den følgende tabel data indsamlet efter markedsføring.

Tabel 6. Bivirkninger indberettet efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med lenalidomid

| **Systemorganklasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4 bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Ikke kendtVirusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af HBV | Ikke kendtVirusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af HBV |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  | SjældenTLS |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke kendtErhvervet hæmofili |  |
| **Immunsystemet** | SjældenAnafylaktisk reaction1Ikke kendtAfstødning af transplanterede solide organer | SjældenAnafylaktisk reaction1 |
| **Det endokrine system** | AlmindeligHypertyroidisme |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ikke almindeligPulmonal hypertension | SjældenPulmonal hypertension Ikke kendtInterstitiel pneumonitis |
| **Mave-tarm- kanalen** |  | Ikke kendtPankreatitis Gastrointestinal perforation (herunder divertikulær og intestinal perforation samt tyktarmsperforation)1 |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendtAkut leversvigt1 Toksisk hepatitis1 Cytolytisk hepatitis1 Kolestatisk hepatitis1 Blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis1 | Ikke kendtAkut leversvigt1 Toksisk hepatitis1 |
| **Hud og subkutane væv** |  | Ikke almindeligAngioødem |
| SjældenSJS1TEN1 |
| Ikke kendtLeukocytoklastisk vaskulitis DRESS1 |

1. Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Teratogenicitet*

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid. Thalidomid er et kendt humanteratogent aktivt stof, som forårsager svære livstruende fødselsdefekter. Hos aber medførte lenalidomid misdannelser, som ligner dem, der er beskrevet i forbindelse med thalidomid (se pkt. 4.6 og 5.3). Hvis lenalidomid indtages under graviditet, forventes det, at lenalidomid har en teratogen virkning hos mennesker.

*Neutropeni og trombocytopeni*

* *NDMM: patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid*

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter ASCT er forbundet med en højere forekomst af grad 4 neutropeni sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling med placebo (32,1 % *vs.* 26,7 % [16,1 % *vs*. 1,8 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 16,4 % *vs.* 0,7 % i IFM 2005-02). Bivirkninger på grund af behandlingsrelateret neutropeni medførte seponering af lenalidomid hos 2,2 % af patienterne i CALGB 100104 og hos 2,4 % af patienterne i IFM 2005-02. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder i armene med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid og vedligeholdelsesbehandling med placebo i de 2 studier (henholdsvis 0,4 % *vs.* 0,5 % [0,4 % *vs.* 0,5 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % *vs.* 0 % i IFM 2005-02).

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter ASCT er forbundet med en højere forekomst af grad 3 eller 4 trombocytopeni sammenlignet med vedligeholdelsesbehandling med placebo (henholdsvis 37,5 % *vs.* 30,3 % [17,9 % *vs.* 4,1 % efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 13,0 % *vs.* 2,9 % i IFM 2005-02).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, i behandling med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Grad 4 neutropeni blev observeret i mindre grad i RVd-armen end i Rd-komparatorarmen (2,7 % *vs.* 5,9 %) i SWOG S0777 studiet. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med tilsvarende hyppigheder i RVd-armen og Rd-armen (0,0% *vs.* 0,4%).

Grad 3 eller 4 trombocytopeni blev observeret i større grad i RVd-armen end i Rd-komparatorarmen (17,2 % *vs.* 9,4 %).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason*

Kombinationen af lenalidomid og dexamethason hos NDMM‑patienter er forbundet med en lavere hyppighed af grad 4 neutropeni (8,5 % med Rd og Rd18, sammenlignet med 15 % med MPT). Grad 4 febril neutropeni blev ikke observeret hyppigt (0,6 % med RD og Rd18 sammenlignet med 0,7 % med MPT).

Kombinationen af lenalidomid og dexamethason hos NDMM‑patienter er forbundet med en lavere hyppighed af grad 3 og 4 trombocytopeni (8,1 % med Rd og Rd18), sammenlignet med MPT (11,1 %).

* *NDMM: patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison*

Kombinationen af lenalidomid og melphalan og prednison hos NDMM‑patienter er forbundet med en større hyppighed af grad 4 neutropeni (34,1 % med MPR+R/MPR+p) sammenlignet med MPp+p (7,8 %). Der blev observeret en større hyppighed af grad 4 febril neutropeni (1,7 % med MPR+R/MPR+p sammenlignet med 0,0 % med MPp+p).

Kombinationen af lenalidomid sammen med melphalan og prednison hos NDMM‑patienter er forbundet med en større hyppighed af grad 3 og grad 4 trombocytopeni (40,4 % hos patienter i behandling med MPR+R/MPR+p, sammenlignet med MPp+p (13,7 %)).

* *Myelomatose: patienter der har fået mindst 1 tidligere behandling*

Kombination af lenalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose er forbundet med en højere forekomst af grad 4-neutropeni (5,1 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,6 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason). Episoder af grad 4 febril neutropeni blev observeret mindre hyppigt (0,6 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,0 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason).

Hos patienter med myelomatose er kombination af lenalidomid og dexamethason forbundet med en højere forekomst af grad 3- og grad 4-trombocytopeni (henholdsvis 9,9 % og 1,4 % hos patienter, som blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 2,3 % og 0,0 % hos patienter, som blev behandlet med placebo/dexamethason).

* *MDS-patienter*

Hos patienter med MDS er behandling med lenalidomid forbundet med en højere forekomst af grad 3 og 4 neutropeni og trombocytopeni (74,6 % af patienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 14,9 % af patienter på placebo i fase-III-studiet). Grad 3 eller 4 febrile episoder med neutropeni blev observeret (2,2 % af patienter behandlet med lenalidomid, sammenlignet med 0,0 % af patienter på placebo). Lenalidomid er forbundet med en højere forekomst af grad 3 eller 4 trombocytopeni (37 % hos patienter behandlet med lenalidomid patienter, sammenlignet med 1,5 % hos patienter på placebo i fase III-studiet).

* *MCL-patienter*

Hos patienter med MCL er behandling med lenalidomid forbundet med en højere forekomst af grad 3 og 4 neutropeni (43,7 % hos patienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 33,7 % i kontrolarmen i fase II-studiet). Grad 3 eller 4 febrile episoder med neutropeni blev observeret hos 6,0 % i lenalidomidarmen sammenlignet med 2,4 % i kontrolarmen.

* *Patienter med FL*

Kombinationen af lenalidomid og rituximab ved FL er forbundet med en større forekomst af grad 3 eller 4 neutropeni (50,7 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 12,2 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab). Alle grad 3 eller 4 neutropenier var reversible ved dosisafbrydelse, -reduktion og/eller støttebehandling med vækstfaktorer. Desuden blev febril neutropeni kun sjældent observeret (2,7 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 0,7 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab).

Lenalidomid i kombination med rituximab er også forbundet med en større forekomst af grad 3 eller 4 trombocytopeni (1,4 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 0 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab)

*Venøs tromboemboli*

Der er en øget risiko for DVT og lungeemboli forbundet med anvendelse af kombinationen lenalidomid plus dexamethason, og i mindre grad med anvendelse af lenalidomid i kombination med melphalan og prednison, hos patienter med myelomatose, eller hos patienter med myelomatose, MDS og MCL behandlet med lenalidomid monoterapi (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af erytropoietiner eller dyb venetrombose i anamnesen kan også øge risikoen for trombose hos disse patienter.

*Myokardieinfarkt*

Der er rapporteret om myokardieinfarkt hos patienter, der får lenalidomid, især hos patienter med kendte risikofaktorer.

*Blødningsforstyrrelser*

Blødningsforstyrrelser er anført under flere systemorganklasser: blod og lymfesystem, nervesystemet (intrakraniel blødning), luftveje, thorax og mediastinum (epistaxis), mave-tarm-kanalen (gingivalblødning, hæmorideblødning, rektalblødning), nyrer og urinveje (hæmaturi), traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer (kontusion) og vaskulære sygdomme (ekkymose).

*Allergiske reaktioner og alvorlige hudreaktioner*

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner inklusiv angioødem, anafylaktiske reaktioner og alvorlige kutane reaktioner, herunder SJS, TEN og DRESS, ved brug af lenalidomid.

Patienter, der tidligere har haft alvorligt udslæt i forbindelse med thalidomid-behandling, bør ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

*Anden primær malignitet*

I kliniske studier med myelom-patienter, der tidligere er blevet behandlet med lenalidomid/dexamethason sammenlignet med kontroller; hovedsageligt bestående af basalcelle- eller planocellulær hudcancer.

*AML*

* *Myelomatose*

Der er blevet observeret tilfælde af AML i kliniske studier af NDMM hos patienter, der får behandling med lenalidomid i kombination med melphalan eller lige efter HDM/ASCT (se pkt. 4.4). Denne stigning blev ikke observeret i kliniske studier hos NDMM‑patienter, der tog lenalidomid i kombination med dexamethason, sammenlignet med thalidomid i kombination med melphalan og prednison.

* *MDS*

*Baseline* variabler, herunder kompleks cytogenetik og TP53-mutation, er forbundet med progression til AML hos personer, som er transfusionsafhængige og har en Del (5q)-anomali (se pkt. 4.4). Den estimerede 2-års kumulative risiko for progression til AML var 13,8 % hos patienter med en isoleret Del (5q)-anomali, sammenlignet med 17,3 % hos patienter med Del (5q) og 1 ekstra cytogenetisk anomali, og 38,6 % hos patienter med en kompleks karyotype.

I en post-hoc-analyse af et klinisk studie med lenalidomid ved MDS var den estimerede 2‑års hyppighed for progression til AML 27,5 % hos IHC-p53-positive patienter og 3,6 % hos IHC-p53-negative patienter (p = 0,0038). Hos IHC-p53-positive patienter blev en lavere progressionsrate til AML observeret blandt patienter, som opnåede et transfusionsuafhængigt (*Transfusion Independence*, TI) respons (11,1 %) sammenlignet med patienter uden respons (34,8 %).

*Leversygdomme*

Følgende bivirkninger efter markedsføring er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt): Akut leversvigt og kolestase (begge kan være dødelige), toksisk hepatitis, cytolytisk hepatitis og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis.

*Rabdomyolyse*

Der er blevet observeret sjældne tilfælde af rabdomyolyse, i nogle af disse blev lenalidomid administreret samtidigt med et statin.

*Thyroideasygdomme*

Der er rapporteret tilfælde af hypo- og hypertyroidisme (se pkt. 4.4 Thyroideasygdomme).

*TFR og TLS*

I studie MCL-002 oplevede ca. 10 % af lenalidomid-behandlede patienter TFR sammenlignet med 0 % i kontrolarmen. Hovedparten af hændelserne opstod i cyklus 1, de blev alle vurderet som behandlingsrelaterede, og hovedparten blev rapporteret som grad 1 eller 2. Patienter med højt MIPI på diagnosetidspunktet eller massiv sygdom (mindst 1 læsion, hvor den længste diameter er ≥ 7 cm) ved *baseline* kan være i risiko for TFR. I studie MCL-002 blev TLS rapporteret hos 1 patient i hver af de 2 behandlingsarme. I det understøttende studie, MCL-001, oplevede ca. 10 % af personerne TFR. Alle tilfælde blev rapporteret grad 1 eller 2 i sværhedsgrad, og alle blev vurderet som behandlingsrelaterede. Hovedparten af hændelserne opstod i cyklus 1. Der var ingen rapporter om TLS i studie MCL-001 (se pkt. 4.4).

I studie NHL-007 blev TFR rapporteret hos 19/146 (13,0 %) af patienterne i lenalidomid/rituximab-armen *vs.* 1/148 (0,7 %) patienter i armen med placebo/rituximab. De fleste TFRer (18 ud af 19) rapporteret i lenalidomid/rituximab-armen opstod i løbet af de første 2 behandlingscyklusser. 1 FL-patient i lenalidomid/rituximab-armen oplevede en grad 3-hændelse med TFR *vs.* ingen patienter i armen med placebo/rituximab. I studie NHL-008 oplevede 7/177 (4,0 %) af FL-patienterne TFR (3 rapporter var af grad 1 og 4 rapporter var af grad 2 sværhedsgrad), mens 1 rapport blev anset for at være alvorlig. I studie NHL-007 forekom TLS hos 2 FL-patienter (1,4 %) i lenalidomid/rituximab-armen og ikke hos nogen FL-patienter i armen med placebo/rituximab. Ingen af patienterne havde en grad 3 eller 4 hændelse. Der forekom TLS hos 1 FL-patient (0,6 %) i studie NHL-008. Denne enkelte hændelse blev identificeret som en alvorlig, grad 3 bivirkning. I studie NHL-007 var der ingen patienter, der måtte seponere behandlingen med lenalidomid/rituximab som følge af TFR eller TLS.

*Gastrointestinale sygdomme*

Der er rapporteret om gastrointestinal perforation under behandling med lenalidomid. Gastrointestinal perforation kan føre til septiske komplikationer og kan være forbundet med dødeligt udfald.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik erfaring med håndtering af overdosis af lenalidomid hos patienter, selvom nogle patienter i dosisstudier blev udsat for op til 150 mg, og i enkeltdosisstudier blev nogle patienter eksponeret for op til 400 mg. Den dosisbegrænsende toksicitet i disse studier var primært hæmatologisk. I tilfælde af overdosis tilrådes en understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunsuppressiva. ATC-kode: L 04 AX 04.

Virkningsmekanisme

Lenalidomid binder direkte til cereblon, en komponent af et cullin-ring E3 ubiquitinligase enzymkompleks, der omfatter deoxyribonukleinsyre (DNA) damage-binding protein 1(DDB1), cullin 4 (CUL4) og regulator for cullin 1 (Roc1). I hæmatopoietiske celler rekrutterer lenalidomids binding til cereblon substratproteinerne Aiolos og Ikaros, lymfoide transkriptionsfaktorer, hvilket fører til deres ubiquitinering og efterfølgende nedbrydning med direkte cytotoksiske og immunmodulerende virkninger som resultat.

Lenalidomid hæmmer specifikt proliferation og forstærker apoptose af bestemte hæmatopoietiske tumorceller (inkl. myelomatose-plasmatumorceller, FL-tumorceller samt celler med deletioner i kromosom 5), øger T-celle- og *Natural Killer*-(NK)-cellemedieret immunitet og antallet af NK-, T- og NKT-celler. Ved MDS Del (5q) hæmmer lenalidomid den unormale klon selektivt ved at øge apoptose af Del (5q) celler.

Kombinationen af lenalidomid og rituximab øger ADCC og direkte tumorapoptose i FL-celler.

Lenalidomids virkningsmekanisme inkluderer også yderligere aktiviteter, såsom anti-angiogene og pro-erytropoietiske egenskaber. Lenalidomid, hæmmer angiogenese ved at blokere migrering og adhæsionen af endotelceller og dannelsen af mikrokar, øger føtal hæmoglobin-produktion af CD34+ hæmatopoietiske stamceller og hæmmer monocytters produktion af proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF-α og IL-6).

Klinisk virkning og sikkerhed

Lenalidomids virkning og sikkerhed er blevet evalueret i seks fase III-studier af NDMM, 2 fase III-studier af recidiverende refraktær myelomatose, 1 fase III- og 1 fase II-studie af MDS, 1 fase II-studie af MCL, og 1 fase III- og 1 fase IIIb-studie af iNHL, som beskrevet nedenfor.

*NDMM*

* + - *Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos patienter, der har gennemgået ASCT*

Virkning og sikkerhed ved lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede fase III-multicenterstudier med parallelle grupper og to arme: CALGB 100104 og IFM 2005-02.

*CALGB 100104*

Patienter mellem 18 og 70 år med aktiv behandlingskrævende MM og uden tidligere progression efter initial behandling kunne indgå.

Patienterne blev inden for 90-100 dage efter ASCT randomiseret 1:1 til at få vedligeholdelsesbehandling med enten lenalidomid eller placebo. Vedligeholdelsesdosis var 10 mg én gang dagligt dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dage (øget til højst15 mg 1 gang dagligt efter 3 måneder i fravær af dosisbegrænsende toksicitet), og behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression.

Studiets primære virkningsendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) fra randomisering til datoen for progression eller død afhængigt af, hvad der indtraf først. Studiet havde ikke tilstrækkelig styrke til endepunktet samlet overlevelse. I alt 460 patienter blev randomiseret: 231 patienter til lenalidomid og 229 patienter til placebo. Demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika var velafbalancerede mellem de 2 arme.

Studiet blev afblindet efter anbefaling fra datamonitoreringskomitéen efter overskridelse af tærsklen for en forud planlagt interimanalyse af PFS. Efter afblinding kunne patienter i placeboarmen skifte over til at få lenalidomid inden sygdomsprogression.

Resultaterne for PFS ved afblinding i henhold til en forud planlagt interimanalyse med 17. december 2009 som skæringsdato (15,5 måneders opfølgning) viste et fald på 62 % i risiko for sygdomsprogression eller død til fordel for lenalidomid (HR = 0,38 - 95 % CI 0,27-0,54 - p <0,001). Den mediane samlede PFS var 33,9 måneder (95 % CI NE - NE) i lenalidomid-armen *vs.* 19,0 måneder (95 % CI 16,2-25,6) i placebo-armen.

Den bedre PFS blev observeret både i undergruppen af patienter med komplet respons (CR) og i undergruppen af patienter, som ikke havde opnået CR.

Resultatet af studiet, hvor man bruger 1. februar 2016 som skæringsdato, kan ses i tabel 7.

Tabel 7: Oversigt over samlede data for virkning

|  | **Lenalidomid** **(N = 231)** | **Placebo** **(N = 229)** |
| --- | --- | --- |
| **Investigatorvurderet PFS** |  |  |
| Median1 PFS-tid, måneder (95 % CI)2 | **56,9** (41,9, - 71,7) | **29,4** (20,7 - 35,5) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 | **0,61** (0,48, 0,76); <0,001 |
| **PFS2e** |  |
| Median1 PFS2-tid, måneder (95 % CI)2 | **80,2** (63,3 - 101,8) | **52,8** (41,3 - 64,0) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 | **0,61** (0,48 - 0,78); <0,001 |
| **OS** |  |  |
| Median1 OS-tid, måneder (95 % CI)2 | **111,0** (101,8 - NE) | **84,2** (71,0 - 102,7) |
| 8-års-overlevelsesrate, % (SE) | 60,9 (3,78) | 44,6 (3,98) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 | **0,61** (0,46 - 0,81); <0,001 |
| **Opfølgning** |  |  |
| Median6 (min. - maks.), måneder: alle overlevende patienter | **81,9** (0,0 - 119,8) | **81,0** (4,1 - 119,5) |

CI = konfidensinterval, HR = *hazard* ratio, maks. = maksimum, min. = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, SE = standardfejl.

1. Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.
2. 95 % CI omkring medianen.
3. Baseret på Cox proportionale risikomodel, der sammenligner risikofunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.
4. p-værdien er baseret på den ikke-stratificerede log-rank-test af forskelle i Kaplan-Meier-kurverne for de indikerede behandlingsarme.
5. Eksplorativt endepunkt (PFS2). Lenalidomid givet til patienter i placeboarmen, som skiftede over inden progressiv sygdom (PD) efter afblinding af studiet, blev ikke betragtet som andenvalgsbehandling.
6. Median opfølgning efter ASCT for alle overlevende patienter.

**Datoer for dataskæring:** 17. december 2009 og 1. februar 2016

*IFM 2005-02*

Patienter < 65 år ved diagnosticering, der havde gennemgået ASCT og opnået en mindst stabil sygdomsrespons på tidspunktet for hæmatologisk restitution, kunne indgå. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få vedligeholdelsesbehandling med enten lenalidomid eller placebo (10 mg/dag på dag 1-28 i gentagne 28-dages cyklusser og øget til højst 15 mg én gang dagligt efter 3 måneder i fravær af dosisbegrænsende toksicitet) efter 2 forløb med lenalidomid-konsolidering (25 mg/dag, dag 1-21 i en 28-dages cyklus). Behandlingen skulle fortsætte indtil sygdomsprogression.

Det primære endepunkt var PFS defineret fra randomisering til datoen for progression eller død afhængigt af, hvad der indtraf først. Studiet havde ikke tilstrækkelig styrke til endepunktet samlet overlevelse. I alt 614 patienter blev randomiseret: 307 patienter til lenalidomid og 307 til placebo.

Studiet blev afblindet efter anbefaling fra datamonitoreringskomitéen efter overskridelse af tærsklen for en forud planlagt interimanalyse af PFS. Efter afblinding blev patienter, som fik placebo, ikke skiftet over til lenalidomid inden progressiv sygdom. Lenalidomid-armen blev stoppet som en proaktiv sikkerhedsforanstaltning efter observation af en ubalance i SPM'er (se pkt. 4.4).

Resultaterne af PFS ved afblinding i henhold til en forud planlagt interimanalyse med 7. juli 2010 som skæringsdato (31,4 måneders opfølgning) viste et fald på 48 % i risiko for sygdomsprogression eller død til fordel for lenalidomid (HR = 0,52 - 95 % CI 0,41-0,66; p <0,001). Den mediane samlede PFS var 40,1 måneder (95 % CI 35,7-42,4) i lenalidomid-armen sammenlignet med 22,8 måneder (95 % CI 20,7-27,4) i placebo-armen.

PFS-fordelen var mindre i undergruppen af patienter med CR end i undergruppen af patienter, som ikke havde opnået CR.

Opdatering af PFS med 1. februar 2016 som skæringsdato (96,7 måneders opfølgning) viste fortsat en PFS-fordel: HR = 0,57 (95 % CI 0,47-0,68; p < 0,001). Den mediane samlede PFS var 44,4 måneder (39,6-52,0) i lenalidomid-armen *vs.* 23,8 måneder (95 % CI 21,2-27,3) i placebo-armen. For PFS2 var den observerede HR 0,80 (95 % CI 0,66-0,98; p = 0,026) for lenalidomid *vs.* placebo. Den mediane samlede PFS2 var 69,9 måneder (95 % CI 58,1-80,0) i lenalidomid-armen *vs.* 58,4 måneder (95 % CI 51,1-65,0) i placebo-armen. For OS var den observerede HR 0,90 (95 % CI 0,72‑1,13; p = 0,355) for lenalidomid *vs.* placebo. Den mediane samlede overlevelsestid var 105,9 måneder (95 % CI 88,8; NE) i lenalidomid-armen *vs.* 88,1 måneder (95 % CI 80,7-108,4) i placebo-armen.

* + *Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason hos patienter, der ikke er egnet til SCT*

SWOG S0777-studiet evaluerede tilføjelsen af bortezomib til en basis af lenalidomid og dexamethason som indledende behandling, efterfulgt af fortsat Rd indtil sygdomsprogression, hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som enten ikke var egnede til transplantation eller egnede til transplantation uden umiddelbare planer om at gennemgå en transplantation.

Patienter i armen med lenalidomid, bortezomib og dexamethason (RVd) fik lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-14, intravenøs bortezomib 1,3 mg/m2 på dag 1, 4, 8 og 11 og dexamethason 20 mg/dag oralt på dage 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i gentagne 21-dages cyklusser i op til 8 21-dages cyklusser (24 uger). Patienterne i armen med lenalidomid- og dexamethason (Rd) fik lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-21 og dexamethason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne 28-dages cyklusser i op til 6 28-dages cyklusser (24 uger). Patienterne i begge arme tog fortsat Rd: lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-21 og dexamethason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 af gentagne 28-dages cyklusser. Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression.

Det primære effektendepunkt i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS). I alt indgik 523 patienter i studiet, hvoraf 263 patienter blev randomiseret til RVd og 260 patienter blev randomiseret til Rd. Demografiske og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika for patienterne var velafbalanceret mellem armene.

Resultaterne for PFS, bedømt af IRAC, på tidspunktet for den primære analyse med den 5. november 2015 som skæringsdato (50,6 måneders opfølgning) viste 24 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død, der favoriserede RVd (HR = 0,76 - 95% Cl: 0,61‑0,94; p = 0,010). Den mediane samlede PFS var 42,5 måneder (95% CI: 34,0‑54,8) i RVd-armen *vs.* 29,9 måneder (95% CI: 25,6 - 38,2) i Rd-armen. Fordelen blev observeret, uanset egnetheden til stamcelletransplantation.

Resultaterne for studiet med 1. december 2016 som skæringsdato, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 69,0 måneder, vises i tabel 8. Der blev observeret en fordel, der favoriserede RV, uanset egnetheden til en SCT.

Tabel 8: Oversigt over samlede data for virkning

|  | **Initialbehandling** |
| --- | --- |
|  | **RVd****(3-ugers cyklusser × 8)** **(N = 263)** | **Rd****4-ugers cyklusser × 6)** **(N = 260)** |
| **IRAC-vurderet PFS (måneder)** |  |  |
| Median1 PFS-tid, måneder (95 % CI)2 | **41,7** (33,1 – 51,5) | **29,7** (24,2 – 37,8) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 | **0,76** (0,62 – 0,94); 0,010 |
| **OS (måneder)** |  |
| Median1 OS-tid, måneder (95 % CI)2 | **89,1** (76,1 – NE) | **67,2** (58,4 – 90,8) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 | **0,72** (0,56 – 0,94); 0,013 |
| **Response – n (%)** |  |  |
| Samlet response: CR, VGPR or PR | 199 (75,7) | 170 (65,4) |
| ≥ VGPR | 153 (58,2) | 83 (31,9) |
| **Opfølgning (måneder)** |  |  |
| Median5 (min. - maks.): alle patienter | 61,6 (0,2 – 99,4) | 59,4 (0,4 – 99,1) |

CI = konfidensinterval, HR = *hazard* ratio, IRAC = *Independent Response Adjudication Committee*; maks. = maksimum, min. = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse.

1. Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.
2. Tosidet 95 % CI omkring medianen.
3. Baseret på ustratificerede Cox-*proportional hazards* model, der sammenligner *hazard*funktioner forbundet med behandlingsarmene (RVd:Rd).
4. p-værdien er baseret på en ustratificerede log-rank-test.
5. Median opfølgning blev beregnet fra randomiseringsdatoen.

**Dato for dataskæring:** 1. december 2016

Opdaterede OS-resultater med skæringsdatoen 1. maj 2018 (84,2 måneders median opfølgning for overlevende personer) fortsætter med at vise en OS-fordel, der favoriserer RVd: HR = 0,73 (95 % CI: 0,57‑0,94; p = 0,014). Andelen af personer, der var i live efter 7 år, var 54,7 % i RVd-armen *vs.* 44,7 % i Rd-armen.

* + *Lenalidomid i kombination med dexamethason hos patienter, der ikke er egnet til SCT*

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev vurderet i et fase III, multicenter, randomiseret, *open-label*, studie (MM-020) med tre arme hos patienter, der var mindst 65 år eller ældre eller, hvis de var yngre end 65 år, ikke var kandidater til SCT, da de afslog at gennemgå en SCT, eller SCT ikke var tilgængelig for patienten på grund af omkostninger eller andre årsager. Studiet (MM-020) sammenlignede lenalidomid og dexamethason (Rd), der blev givet i 2 forskellige behandlingsvarigheder (dvs. indtil sygdomsprogression [arm Rd] eller i op til 18 28-dages cyklusser [72 uger, arm Rd18]), med melphalan, prednison og thalidomid (MPT) i maksimalt 12 42-dages cyklusser (72 uger). Patienterne blev randomiseret i forholdet (1:1:1) til 1 ud af 3 behandlingsarme. Patienterne blev stratificeret ved randomisering i henhold til alder (≤ 75 *vs.* > 75 år), trin (ISS-trin I og II *vs.* trin III) og land.

Patienterne i Rd- og Rd18-armene tog lenalidomid 25 mg én gang dagligt på dag 1‑21 af 28-dages cyklusser, i henhold til protokollens arm. Dexamethason 40 mg blev doseret én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus. Indledende dosis og program for Rd og Rd18 blev justeret i henhold til alder og nyrefunktion (se pkt. 4.2). Patienter > 75 år fik en dosis dexamethason på 20 mg én gang dagligt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dages cyklus. Alle patienterne fik profylaktisk antikoagulation (lavmolekylært heparin, warfarin, heparin, lavdosis aspirin) i løbet af studiet.

Det primære endepunkt for virkning i studiet var progressionsfri overlevelse (progression free survival, PFS). I alt 1623 patienter indgik i studiet, hvoraf 535 patienter blev randomiseret til Rd, 541 patienter blev randomiseret til Rd18, og 547 patienter blev randomiseret til MPT. Demografi og sygdomsrelaterede *baseline*karakteristika for patienterne var velafbalancerede i alle 3 arme. Generelt havde studiepersonerne sygdom i et fremskredent stadie: ud af hele studiepopulationen havde 41 % ISS trin III, 9 % havde svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min). Medianalderen var 73 i de 3 arme.

I en opdateret analyse af PFS, PFS2 og OS med 3. marts 2014 som skæringsdato, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 45,5 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 9.

Tabel 9: Oversigt over samlede data for virkning

|  | **Rd****(N = 535)** | **Rd18****(N = 541)** | **MPT****(N = 547)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Investigator-vurderet PFS - (måneder)** |  |  |  |
| Median1 PFS-tid, måneder (95 % CI)2 | 26,0 (20,7 - 29,7) | 21,0 (19,7 - 22,4) | 21,9 (19,8 - 23,9) |
| HR (95 % CI)3, p-værdi4 |  |  |  |
| Rd *vs.* MPT | 0,69 (0,59 - 0,80), <0,001 |
| Rd *vs.* Rd18 | 0,71 (0,61 - 0,83), <0,001 |
| Rd18 *vs.* MPT | 0,99 (0,86 - 1,14), 0,866 |
| **PFS25 - (måneder)** |  |  |  |
| Mediana PFS2-tid, måneder (95 % CI)2 | 42,9 (38,1 - 47,4) | 40,0 (36,2 - 44,2) | 35,0 (30,4 - 37,8) |
| HR (95 % CI)3; p-værdi4 |  |  |  |
| Rd *vs.* MPT | 0,74 (0,63 - 0,86), < 0,001 |
| Rd *vs.* Rd18 | 0,92 (0,78 - 1,08), 0,316 |
| Rd18 *vs.* MPT | 0,80 (0,69 - 0,93), 0,004 |
| **OS (måneder)** |  |  |  |
| Median1 OS-tid, måneder (95 % CI)2 | 58,9 (56,0 - NE) | 56,7 (50,1 - NE) | 48,5 (44,2 - 52,0) |
| HR (95 % CI)3, p-værdi4 |  |  |  |
| Rd *vs.* MPT | 0,75 (0,62 - 0,90), 0,002 |
| Rd *vs.* Rd18 | 0,91 (0,75 - 1,09), 0,305 |
| Rd18 *vs.* MPT | 0,83 (0,69 - 0,99), 0,034 |
| Opfølgning (måneder) |  |  |  |
| Median6 (min; maks): alle patienter | 40,8 (0,0 - 65,9) | 40,1 (0,4 - 65,7) | 38,7 (0,0 - 64,2) |
| **Myeloma-respons**7 **n (%)** |  |  |  |
| CR | 81 (15,1) | 77 (14,2) | 51 (9,3) |
| VGPR | 152 (28,4) | 154 (28,5) | 103 (18,8) |
| PR | 169 (31,6) | 166 (30,7) | 187 (34,2) |
| Samlet respons: CR, VGPR eller PR | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| **Varighed af respons - (måneder)8** |  |  |  |
| Median1 (95 % CI)2 | 35,0 (27,9 - 43,4) | 22,1 (20,3 - 24,0) | 22,3 (20,2 - 24,9) |

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, d = lavdosis dexamethason, HR = *hazard* ratio, M = melphalan: maks = maksimum, min = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, P = prednison, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvist respons; R = lenalidomid, Rd = Rd, der gives indtil dokumentation for sygdomsprogression, Rd18 = Rd, der gives i ≥ 18 cyklusser, T = thalidomid, VGPR = meget godt delvist respons, *vs.* = *versus*.

1. Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.
2. 95 % CI om medianen.
3. Baseret på Cox proportional hazards model, der sammenligner farefunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.
4. P-værdien er baseret på den ikke stratificerede log-rank-test af forskelle i Kaplan-Meier-kurver mellem de indikerede behandlingsarme.
5. Eksplorativt endepunkt (PFS2).
6. Medianen er den univariate statistik uden justering for censurering.
7. Bedste vurdering af adjudikeret respons i løbet af behandlingsfasen af studiet (for definitioner på hver responskategori), dataskæring 24. maj 2013.
8. Dato for dataskæring 24. maj 2013
	* *Lenalidomid i kombination med melphalan og prednison efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der ikke er egnede til transplantation*

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev vurderet i et fase III randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie med tre arme (MM-015) hos patienter i alderen 65 år eller ældre, der havde serumkreatinin < 2,5 mg/dl. Studiet sammenlignede lenalidomid i kombination med melphalan og prednison (MPR) med eller uden vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid indtil sygdomsprogression, med melphalan og prednison i maks. 9 cyklusser. Patienterne blev randomiseret til 1 ud af 3 behandlingsarme i et forhold på 1:1:1: Patienterne blev stratificeret i forhold til alder ved randomisering (< 75 *vs.* > 75 år) og trin (ISS, trin I og II *vs.* trin III).

Dette studie undersøgte anvendelsen af kombinationsbehandling med MPR (melphalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1-4 af gentagne 28-dages cyklusser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1-4 af gentagne 28-dages cyklusser og lenalidomid 10 mg/dag oralt på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser) til induktionsbehandling, op til 9 cyklusser. Patienter, der gennemførte 9 cyklusser, eller som ikke var i stand til at gennemføre de 9 cyklusser på grund af intolerans, overgik til vedligeholdelsesbehandling, startende med lenalidomid 10 mg oralt på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser indtil sygdomsprogression.

Det primære endepunkt for virkning i studiet var progressionsfri overlevelse (progression free survival, PFS). I alt indgik 459 patienter i studiet, hvor 152 patienter blev randomiseret til MPR+R, 153 patienter blev randomiseret til MPR+p, og 154 patienter blev randomiseret til MPp+p. Demografi og sygdomsrelaterede *baseline-*karakteristika for patienterne var velafbalancerede i alle 3 arme. Især havde ca. 50 % af patienter, der indgik i hver arm, de følgende karakteristika: ISS trin III og kreatininclearance < 60 ml/min. Medianalderen var 71 i MPR+R- og MPR+p-armene og 72 i MPp+p- armen.

I en analyse af PFS, PFS2, OS ved anvendelse af en skæringsdato i april 2013, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 62,4 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 10.

Tabel 10. Oversigt over samlede data for virkning

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **MPR+R****(N = 152)** | **MPR+p****(N = 153)** | **MPp +p****(N = 154)** |
| **Investigator-vurderet PFS - (måneder)** |  |
| Median1 PFS-tid, måneder (95 % CI) | 27,4 (21,3 - 35,0) | 14,3 (13,2 - 15,7) | 13,1 (12,0 - 14,8) |
| HR (95 % CI), p-værdi |  |
| MPR+R *vs.* MPp+p | 0,37 (0,27 - 0,50), <0,001 |
| MPR+R *vs.* MPR+p | 0,47 (0,35 - 0,65), <0,001 |
| MPR+p *vs.* MPp+p | 0,78 (0,60 - 1,01), 0,059 |
| **PFS2 - (måneder)2** ¤ |  |
| Median1 PFS2-tid, måneder (95 % CI) | 39,7 (29,2 - 48,4) | 27,8 (23,1 - 33,1) | 28,8 (24,3 - 33,8) |
| HR (95 % CI), p-værdi |  |
| MPR+R *vs.* MPp+p | 0,70 (0,54 - 0,92), 0,009 |
| MPR+R *vs.* MPR+p | 0,77 (0,59 - 1,02), 0,065 |
| MPR+p *vs.* MPp+p | 0,92 (0,71 - 1,19), 0,051 |
| **OS (måneder)** |  |
| Median1 OS-tid, måneder (95 % CI) | 55,9 (49,1 - 67,5) | 51,9 (43,1 - 60,6) | 53,9 (47,3 - 64,2) |
| HR (95 % CI), p-værdi |  |
| MPR+R *vs.* MPp+p | 0,95 (0,70 - 1,29), 0,736 |
| MPR+R *vs.* MPR+p | 0,88 (0,65 - 1,20), 0,43 |
| MPR+p *vs.* MPp+p | 1,07 (0,79 - 1,45), 0,67 |
| Opfølgning (måneder) |  |
| Median (min; maks): alle patienter | 48,4 (0,8 - 73,8) | 46,3 (0,5 - 71,9) | 50,4 (0,5 - 73,3) |
| **Investigator-vurderet myelom-respons n (%)** |  |
| CR | 30 (19,7) | 17 (11,1) | 9 (5,8) |
| PR | 90 (59,2) | 99 (64,7) | 75 (48,7) |
| SD | 24 (15,8) | 31 (20,3) | 63 (40,9) |
| Respons kan ikke evalueres (not evaluable, NE) | 8 (5,3) | 4 (2,6) | 7 (4,5) |
| **Investigator-vurderet varighed af respons (CR+PR) - (måneder)** |  |  |  |
| Median1 (95 % CI) | 26,5 (19,4 - 35,8) | 12,4 (11,2 - 13,9) | 12,0 (9,4 - 14,5) |

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, HR = *hazard* ratio, M = melphalan, OS = samlet overlevelse, p = placebo, P = prednison,

PD = progressiv sygdom, PR = delvist respons, R = lenalidomid, SD = stabil sygdom, VGPR = meget godt delvist respons.

1. Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.
2. PFS2 (et eksploratorisk endepunkt) blev for alle patienter (ITT) defineret som tidspunktet fra randomisering til start på tredjevalgs antimyelomabehandlingen (antimyeloma therapy, AMT) eller dødsfald for alle randomiserede patienter.

*Understøttende studier af NDMM*

Et *open-label*, randomiseret, fase III‑multicenterstudie (ECOG E4A03) blev udført hos 445 patienter med NDMM. 222 patienter blev randomiseret til armen med lenalidomid/lavdosis dexamethason, og 223 blev randomiseret til armen med lenalidomid/standarddosis dexamethason. Patienter randomiseret til armen med lenalidomid/standarddosis dexamethason fik lenalidomid 25 mg/dag, dag 1‑21, cyklus på 28 dage, plus dexamethason 40 mg/dag på dag 1-4, 9-12 og 17-20, cyklus på 28 dage, i de første fire cyklusser. Patienter randomiseret til armen med lenalidomid/lavdosis dexamethason fik lenalidomid 25 mg/dag, dag 1‑21, cyklus på 28 dage, plus lavdosis dexamethason - 40 mg/dag på dag 1, 8, 15 og 22, cyklus på 28 dage. I gruppen med lenalidomid/lavdosis dexamethason gennemgik 20 patienter (9,1 %) mindst 1 dosisafbrydelse, sammenlignet med 65 patienter (29,3 %) i armen med lenalidomid/standarddosis dexamethason.

I en post-hoc-analyse blev der observeret en lavere mortalitet i armen med lenalidomid/lavdosis dexamethason 6,8 % (15/220), sammenlignet med armen med lenalidomid/standarddosis dexamethason 19,3 % (43/223) i patientpopulation med NDMM, med en median opfølgning på op til 72,3 uger.

Med en længere opfølgning har forskellen i samlet overlevelse, der favoriserer lenalidomid/ lavdosis dexamethason, imidlertid en tendens til at falde.

*Myelomatose med mindst 1 tidligere behandling*

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebo- og parallel-gruppe-kontrollerede, multicenter, fase III-studier (MM-009 og MM‑010), hvor behandling med lenalidomid plus dexamethason blev sammenlignet med behandling med dexamethason alene hos patienter med myelomatose, som tidligere havde fået behandling. Af de 353 patienter i MM-009 og MM-010 studierne, som fik lenalidomid/dexamethason, var 45,6 % i alderen 65 år og derover. Af de 704 patienter, som blev vurderet i MM-009 og MM-010 studierne, var 44,6 % i alderen 65 år og derover.

I begge studier tog patienterne i lenalidomid/dexamethason-(len/dex)-gruppen 25 mg lenalidomid oralt én gang dagligt på dag 1-21 og en tilsvarende placebokapsel én gang dagligt på dag 22-28 i hver 28-dages cyklus. Patienter i placebo/dexamethason-(placebo/dex)-gruppen tog 1 placebokapsel på dag 1-28 i hver 28-dages cyklus. Patienter i begge behandlingsgrupper tog 40 mg dexamethason oralt én gang dagligt på dag 1-4, 9‑12 og 17-20 i hver 28-dages cyklus i de første 4 cyklusser af behandlingen. Dosis af dexamethason blev reduceret til 40 mg oralt én gang dagligt på dag 1-4 i hver 28-dages cyklus efter de første 4 cyklusser af behandlingen. I begge studier skulle behandlingen fortsætte indtil sygdomsprogression. I begge studier var dosisjusteringer baseret på kliniske og laboratoriemæssige parametre tilladt.

Det primære endepunkt i begge studier var tid til progression (TTP, *Time To Progression*). I alt 353 patienter blev evalueret i MM-009 studiet; heraf 177 i len/dex-gruppen og 176 i placebo/dex- gruppen. I alt 351 patienter blev evalueret i MM-010 studiet; heraf 176 i len/dex-gruppen og 175 i placebo/dex-gruppen.

I begge studier blev *baseline*-demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika sammenlignet mellem len/dex- og placebo/dex-grupperne. Begge patientpopulationer havde en gennemsnitsalder på 63 år, og der var lige fordeling mellem mænd og kvinder. ECOG-(*Eastern Cooperative Oncology Group*)- performance-status var næsten ens for begge grupper, hvilket også gjaldt for antallet og typen af tidligere behandlinger.

Forud planlagte interrim-analyser af begge studier viste, at len/dex statistisk var væsentligt bedre (p<0,00001) end dexamethason alene til at nå det primære endepunkt, TTP (median opfølgningsvarighed på 98,0 uger). Hyppighederne for fuldstændig respons og samlet respons i len/dex-armen var også væsentligt højere end i placebo/dex-armen i begge studier. Resultaterne fra disse analyser førte derefter til en afblinding i begge studier for at gøre det muligt for patienter i placebo/dex-gruppen at modtage behandling med len/dex-kombinationen.

En udvidet opfølgningsanalyse af effekten blev gennemført med en median opfølgning på 130,7 uger. Tabel 11 giver en oversigt over de poolede resultater af opfølgningsanalyserne af effekten for MM-009- og MM-010-studierne.

I denne poolede, forlængede opfølgningsanalyse var den mediane TTP 60,1 uger (95 % konfidensinterval: 44,3 - 73,1) hos de patienter, der fik behandling med len/dex (N = 353), mens gennemsnitstiden for TTP var 20,1 uger (95 % konfidensinterval: 17,7 - 20,3) i placebo/dex- patientgruppen (N = 351). Medianen for progressionsfri overlevelse var 48,1 uger (95 % konfidensinterval: 36,4 - 62,1) hos de patienter, der fik behandling med len/dex, mens den var på 20,0 uger (95 % konfidensinterval: 16,1 - 20,1) i placebo/dex-patientgruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 44,0 uger (min: 0,1; max: 254,9) for len/dex og 23,1 uger (min: 0,3; maks: 238,1) for placebo/dex. Hyppighederne for fuldstændig respons (CR, *Complete Response*), delvis respons (PR, *Partial Response*) og samlet respons (CR+PR) i len/dex-armen forbliver væsentligt højere end i placebo/dex-armen i begge studier. Den mediane samlede overlevelse i den forlængede opfølgningsanalyse af de poolede resultater er 164,3 uger (95 % -konfidensinterval: 145,1 - 192,6) hos patienter behandlet med len/dex *vs.* 136,4 uger (95 %-konfidensinterval: 113,1 - 161,7) hos patienter behandlet med placebo/dex. Selvom 170 ud af 351 patienter, som blev randomiseret til placebo/dex, fik behandling med lenalidomid, efter at sygdommen progredierede, eller efter at studierne var blevet afblindet, viste den poolede analyse af den samlede overlevelse en statistisk signifikant forbedret overlevelse for len/dex sammenlignet med placebo/dex (HR = 0,833, 95 % konfidensinterval = [0,687 - 1,009], p = 0,045).

Tabel 11. Oversigt over resultater for effektanalyser på skæringsdatoen for den forlængede opfølgning – Poolede MM-009 og MM-010 studier (skæringsdatoer hhv. den 23. juli 2008 og 2. marts 2008)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **len/dex****(N = 353)** | **placebo/dex****(N = 351)** |  |
| **Tid til hændelse** |  |  | **HR** **(95 % konfidensinterval),** **p-værdi1** |
| Tid til progression, median (95 %-konfidensinterval), uger | 60,1(44,3 - 73,1) | 20,1(17,7 - 20,3) | 0,350 (0,287 - 0,426),p < 0,001 |
| Progressionsfri overlevelse, median (95 %‑konfidensinterval), uger | 48,1(36,4 - 62,1) | 20,0 (16,1 - 20,1) | 0,393 (0,326 - 0,473),p < 0,001 |
| Samlet overlevelse, median (95 %- konfidensinterval), uger 1‑års samlet overlevelse | 164,3(145,1 - 192,6)82 % | 136,4(113,1 - 161,7)75 % | 0,833 (0,687 - 1,009),p = 0,045 |
| **Responsrate** |  |  | **Odds ratio****(95 %-konfidensinterval), p‑værdi2** |
| Samlet respons (N, %)Fuldstændig respons (N, %) | 212 (60,1)58 (16,4) | 75 (21,4)11 (3,1) | 5,53 (3,97 - 7,71), p < 0,0016,08 (3,13 - 11,80), p < 0,001 |

1. Two-tailed log rank test med sammenligning af overlevelseskurverne mellem behandlingsgrupperne.
2. Two-tailed kontinuitetskorrigeret chi i anden test.

*MDS*

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev evalueret hos patienter med transfusionsafhængig anæmi, der skyldes lav- eller intermediær-1-risiko MDS med en deletion 5q cytogenisk anomali, med eller uden yderligere cytogeniske anomalier i to primære studier: Et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 3-arms fase III-studie af 2 doser af oral lenalidomid (10 mg og 5 mg) *versus* placebo (MDS-004) og et multicenter, enkeltarms, open-label fase II-studie af lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Resultaterne nedenfor repræsenterer *intent-to-treat*-populationen i MDS-003 og MDS-004, og resultaterne for den isolerede Del (5q)-delpopulation er også vist separat.

I studie MDS-004, hvor 205 patienter blev randomiseret ligeligt til at få enten lenalidomid 10 mg, 5 mg eller placebo, bestod den primære effektanalyse af en sammenligning af de transfusionsuafhængige responsrater af armene med 10 mg og 5 mg lenalidomid *versus* placeboarmen (dobbeltblindet fase 16 - 52 uger og open-label op til i alt 156 uger). Patienterne, som ikke havde evidens for mindst én mindre erytroid respons efter 16 uger, ville få stoppet behandlingen. Patienter, som havde evidens for mindst én mindre erytroid respons, kunne fortsætte behandlingen indtil et erytroid recidiv, sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter, som indledningsvist fik placebo eller 5 mg lenalidomid og ikke opnåede mindst et mindre erytroid respons efter 16 ugers behandling, kunne skifte fra placebo til 5 mg lenalidomid, eller de kunne fortsætte med lenalidomidbehandlingen ved en højere dosis (5 mg til 10 mg).

I studie MDS-003, hvor 148 patienter fik lenalidomid ved en dosis på 10 mg, bestod den primære effektanalyse af en evaluering af lenalidomid-behandlingens indvirkning på at opnå hæmatopoietisk forbedring hos personer med lav- eller intermediær-1-risiko MDS.

# Tabel 12: Resumé af virkningsdata - studie MDS-004 (dobbeltblindet fase) og MDS-003 *intent-to-treat*-populationsendepunkt

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **MDS-004****N = 205** | **MDS-003****N = 148** |
| **10 mg1****N = 69** | **5 mg2****N = 69** | **Placebo3****N = 67** | **10 mg****N = 148** |
| Transfusionsuafhængighed (≥ 182 dage)4 | 38 (55,1 %) | 24 (34,8 %) | 4 (6,0 %) | 86 (58,1 %) |
| Transfusionsuafhængighed (≥ 56 dage)4 | 42 (60,9 %) | 33 (47,8 %) | 5 (7,5 %) | 97 (65,5 %) |
| Mediantid til transfusionsuafhængighed (uger) | 4,6 | 4,1 | 0,3 | 4,1 |
| Median varighed af transfusionsuafhængighed (uger) | NR5 | NR | NR | 114,4 |
| Median stigning in Hgb, g/dl | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

1. Personer behandlet med lenalidomid 10 mg i 21 dage af 28-dages cyklusser.
2. Personer behandlet med lenalidomid 5 mg i 28 dage af 28-dages cyklusser.
3. Hovedparten af patienterne på placebo seponerede den dobbeltblindet behandling grundet manglende virkning efter 16 ugers behandling, før de indgik i den åbne fase.
4. Forbundet med en stigning i Hgb på ≥ 1g/dl.
5. Ikke nået (dvs. medianen blev ikke nået)

I MDS-004 opnåede en signifikant større andel af patienterne med MDS det primære endepunkt, transfusionsuafhængighed (> 182 dage) med lenalidomid 10 mg sammenlignet med placebo (55,1 % *vs*. 6,0 %). Blandt de 47 patienter med en isoleret Del (5q) cytogenetisk anomali og behandlet med lenalidomid 10 mg opnåede 27 patienter (57,4 %) uafhængighed af transfusion af røde blodlegemer.

Mediantiden til transfusionsuafhængighed i armen med lenalidomid 10 mg var 4,6 uger. Den mediane varighed af transfusionsuafhængighed blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene, men den burde overstige 2 år for lenalidomidbehandlede personer. Den mediane stigning i hæmoglobin (Hgb) fra *baseline* i armen med 10 mg var 6,4 g/dl.

Yderligere endepunkter for studiet omfattede cytogenetisk respons (i armen med 10 mg blev der observeret et større og mindre cytogenetisk respons hos hhv. 30,0 % og 24,0 % af patienterne), bedømmelse af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og progression til AML. Resultaterne for cytogenetisk respons og HRQoL stemte overens med fundene fra det primære endepunkt og favoriserede behandling med lenalidomid sammenlignet med placebo.

I MDS-003 opnåede en stor andel af patienterne med myelodysplastisk syndrom transfusionsuafhængighed (> 182 dage) på lenalidomid 10 mg (58,1 %). Mediantiden til transfusionsuafhængighed var 4,1 uger. Den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden var 114,4 uger. Den mediane stigning i hæmoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl. Større og mindre cytogenetisk respons blev observeret hos hhv. 40,9 % og 30,7 % af personerne.

En stor andel af personer inkluderet i MDS-003 (72,9 %) og MDS-004 (52,7 %) havde tidligere fået erytropoiese-stimulerende stoffer.

*MCL*

Lenalidomids virkning og sikkerhed blev evalueret hos patienter med MCL i et randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie *versus* investigators valg af enkeltstof hos patienter, som var refraktære over for deres sidste behandlingsregime, eller som havde recidiveret 1 - 3 gange (studie MCL-002).

Patienter i alderen 18 år og derover med histologisk verificeret MCL og CT-målbar sygdom indgik. Det var et krav, at patienterne tidligere havde fået passende behandling med mindst et tidligere program med kemoterapi af kombinationstypen. Patienterne skulle også være uegnede til intensiv kemoterapi og/eller transplantation på tidspunktet for inklusion i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til lenalidomid eller kontrol. Investigators udvalgte behandling blev valgt før randomisering og bestod af monoterapi med enten chlorambucil, cytarabin, rituximab, fludarabin eller gemcitabin.

Lenalidomid blev administreret oralt 25 mg én gang dagligt de første 21 dage (dag 1 - 21) af gentagne 28-dages cyklusser indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion skulle have en lavere startdosis af lenalidomid på 10 mg dagligt med det samme skema.

*Baseline*-demografien var sammenlignelig mellem lenalidomidarmen og kontrolarmen. Begge patientpopulationer havde en medianalder på 68,5 år og samme forhold mellem mænd og kvinder. ECOG-*performance*status var sammenlignelig mellem de 2 arme, og det var antallet af tidligere behandlinger også.

Det primære virkningsendepunkt i studie MCL-002 var progressionsfri overlevelse (PFS).

Virkningsresultaterne for *intent-to-treat* (ITT)-populationen blev vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (*independent review committee*, IRC) og ses i tabellen nedenfor.

# Tabel 13: Resumé af virkningsdata - studie MCL-002, ITT-populationen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lenalidomidarm****N = 170** | **Kontrolarm****N = 84** |
| **PFS****PFS, median1** [95 % CI]2 (uger)**Sekvuentiel HR** [95 % CI]5Sekventiel log-rank-test, p-værdi5 | 37,6 [24,0 – 52,6] | 22,7 [15,9 – 30,1] |
| 0,61 [0,44 – 0,84]0,004 |
| **Respons1**, n (%) |  |  |
| Fuldstændig respons (CR)Delvis respons (PR)Stabil sygdom (SD)2Progressiv sygdom (PD)Ikke udført / mangler | 8 (4,7)60 (35,3)50 (29,4)34 (20,0)18 (10,6) | 0 (0,0)9 (10,7)44 (52,4)26 (31,0)5 (6,0) |
| **ORR (CR, CRu, PR)**, n (%) [95 % CI]3p-værdi5 | 68 (40,0) [32,58 – 47,78] | 9 (10,7)4 [5,02 – 19,37] |
| < 0.001 |
| **CRR (CR, CRu)**, n (%) [95 % CI]3p-værdi5 | 8 (4,7) [2,05 – 9,06] | 0 (0,0) [95,70 – 100,00] |
| 0,043 |  |
| **Responsvarighed, median1** [95 % CI] (uger) | 69,6 [41,1 – 86,7] | 45,1 [36,3 – 80,9] |
| **Samlet overlevelse (OS)****HR** [95% CI]3Log-rank-test, p-værdi | 0,89 [0,62 – 1,28]0,520 |

CI = konfidensinterval, CRR = rate for fuldstændig respons, CR = fuldstændig respons, CRu = fuldstændig respons ikke bekræftet, DMC = *Data Monitoring Committee*, ITT = *intent-to-treat*, HR = *hazard ratio*, KM = Kaplan-Meier, ORR = samlet responsrate, OS = samlet overlevelse, PD = progressiv sygdom, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvis respons, SD = stabil sygdom.

1. Medianen er baseret på KM-estimatet
2. Intervallet blev beregnet som 95 % CIer omkring den mediane overlevelsestid.
3. Ved beregning af gennemsnit og median er anvendt univariat statistik uden justering for censurering.
4. Stratifikationsvariabler inkluderede tid fra diagnostisering til første dosis (< 3 år og ≥ 3 år), tid fra sidste tidligere systemiske anti-lymfombehandling til første dosis (< 6 måneder og ≥ 6 måneder), tidligere stamcelle transplantation (SCT) (ja eller nej) og MIPI ved *baseline* (lav, intermediær og høj risiko).
5. Sekventiel test var baseret på et vægtet gennemsnit af en log-rank-teststatistik ved hjælp af den ustratificerede log-rank-test for øget prøvestørrelse og den ustratificerede log-rank-test for den primære analyse. Vægtningerne er baseret på observerede hændelser på tidspunktet for det tredje DMC-møde og baseret på forskellen mellem observerede og forventede hændelser på tidspunktet for den primære analyse. Den forbundne sekventielle HR og det korresponderende 95 % CI vises.

I ITT-populationen i studie MCL-002 var der samlet en tilsyneladende stigning i antal dødsfald inden for 20 uger med 22/170 (13 %) i lenalidomidarmen *versus* 6/84 (7 %) i kontrolarmen. Hos patienter med stor tumorbyrde var de tilsvarende tal 16/81 (20 %) og 2/28 (7 %) (se pkt. 4.4).

*FL*

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomids virkning og sikkerhed i kombination med rituximab *vs.* rituximab plus placebo blev evalueret hos patienter med recidiveret/refraktært iNHL, herunder FL, i et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

I alt 358 patienter, som var mindst 18 år med histologisk bekræftet MZL eller grad 1, 2 eller 3a FL (CD20+ ved flowcytometri eller histokemi) vurderet af investigatoren eller en lokal patolog, blev randomiseret i forholdet 1:1. Personerne var tidligere blevet behandlet med mindst 1 tidligere systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

Lenalidomid blev administreret oralt 20 mg 1 gang dagligt i løbet af de første 21 dage af gentagne 28-dages cyklusser i 12 cyklusser eller indtil uacceptabel toksicitet. Dosis af rituximab var 375 mg/m2 hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver 28‑dages cyklus fra cyklus 2 til og med 5. Alle doseringsberegninger for rituximab var baseret på patientens legemsoverfladeareal (*body surface area*, BSA) ved at bruge patientens aktuelle vægt.

Demografi og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika var sammenlignelige for de 2 behandlingsgrupper.

Det primære formål med studiet var at sammenligne virkningen af lenalidomid i kombination med rituximab med rituximab plus placebo hos personer med recidiveret/refraktært FL-grad 1, 2 eller 3a eller MZL. Bestemmelse af virkning var baseret på PFS som det primære endepunkt vurderet ved IRC ved hjælp af kriterierne fra 2007 *International Working Group* (IWG), men uden positronemissionstomografi (PET).

Studiets sekundære formål var at sammenligne sikkerheden af lenalidomid i kombination med rituximab *vs.* rituximab plus placebo. Yderligere sekundære formål var at sammenligne virkningen af rituximab plus lenalidomid *vs.* rituximab plus placebo ved hjælp af de følgende andre virkningsparametre: Samlet responsrate (ORR), CR-rate og varighed af respons (DoR) ved hjælp af IWG 2007 uden PET og OS.

Resultaterne fra den samlede population, inklusive FL og MZL, viste, at studiet ved en median opfølgning på 28,3 måneder opfyldte det primære endepunkt, PFS, med en hazard ratio (HR) (95 % konfidensinterval [CI]) på 0,45 (0,33 - 0,61) p-værdi < 0,0001. Virkningsresultaterne fra populationen med follikulært lymfom er vist i tabel 14.

# Tabel 14: Resumé af virkningsdata for follikulært lymfom - studie CC-5013-NHL-007

|  |  |
| --- | --- |
|  | **FL****(N = 295)** |
|  | **Lenalidomid og Rituximab** **(N = 147)** | **Placebo og Rituximab** **(N = 148)** |
| **PFS (EMA-censureringsregler)** |
| Median PFS1 (95 % CI) (måneder) | 39,4 (25,1-NE) | 13,8 (11,2- 16,0) |
| HR (95 % CI) | 0,40 (0,29- 0,55)2 |
| p-værdi | < 0,00013 |
| **Objektivt respons4 (CR +PR), n (%)** |  |  |
| (IRC, 2007 IWGRC) | 118 (80,3) | 82 (55,4) |
| 95 % CI6 | (72,9 - 86,4) | (47,0 - 63,6) |
| **Fuldstændigt respons4, n (%)** |  |  |
| (IRC, 2007 IWGRC) | 51 (34,7) | 29 (19,6) |
| 95 % CI6 | (27,0 - 43,0) | (13,5 - 26,9) |
| **Varighed af respons4**  |  |  |
| **(median) (måneder)** | 36,6 | 15,5 |
| 95 % CI1 | (24,9- NE) | (11,2 - 25,0) |
| **OS4,5**  |
| OS-rate efter 5 år, n (%) | 126 (85,9) | 114 (77,0) |
| 95 % CI | (78,6 - 90,9) | (68,9 - 83,3) |
| HR (95 % CI) | 0,49 (0,28 – 0,85)2 |
| **Opfølgning** |
| Median varighed af opfølgning  | 67,81 | 65,72 |
| (min; maks) (måneder) | (0,5- 89,3) | (0,6- 90,9) |

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, HR = *hazard ratio*, IRC = *independent review committee*, IWGRC = *international working group response criteria*, OS = samlet overlevelse, PD = progressiv sygdom, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvist respons.

1. Medianestimat fra Kaplan-Meier-analyse.
2. Hazard ratio og dets konfidensinterval blev estimeret fra ustratificeret Cox proportional *hazard*-model.
3. P-værdi fra log-rank-test
4. Sekundære og udforskende endepunkter er ikke α-kontrollerede
5. Med en median opfølgning på 66,14 måneder var der 19 dødsfald i R2-armen og 38 dødsfald i kontrolarmen.
6. Præcist konfidensinterval for binomialfordeling.

*Follikulært lymfom for patienter, der er refraktære over for rituximab*

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

I alt 232 personer, som var mindst 18 år med histologisk bekræftet FL (grad 1, 2, 3a eller MZL) vurderet af investigatoren eller en lokal patolog, indgik i den indledende behandlingsperiode med 12 cyklusser med lenalidomid plus rituximab. Personer, der opnåede CR/CRu, PR eller SD ved slutningen af perioden med induktionsbehandling, blev randomiseret til at indgå i perioden med vedligeholdelsesbehandling. Alle personer, der indgik, skulle tidligere være behandlet med mindst 1 systemisk antilymfombehandling. I modsætning til studie NHL-007 inkluderede NHL-008-studiet patienter, som var refraktære over for rituximab (intet respons eller recidiv inden for 6 måneder efter behandlingen med rituximab, eller som var dobbelt refraktære over for rituximab og kemoterapi).

I løbet af perioden med induktionsbehandling blev lenalidomid 20 mg givet på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser i op til 12 cyklusser eller indtil uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykket eller sygdomsprogression. Dosis af rituximab var 375 mg/m2 hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver anden 28-dages cyklus (cyklus 3, 5, 7, 9 og 11) op til behandling i 12 cyklusser. Alle doseringsberegninger for rituximab var baseret på patientens legemsoverfladeareal (*body surface area*, BSA) og aktuelle vægt.

De viste data er baseret på en interimanalyse, der fokuserede på perioden med induktionsbehandling med en enkelt arm. Bestemmelsen af virkning er baseret på ORR med bedste respons som primære endepunkt ved hjælp af en modifikation fra 1999 *International Working Group Response Criteria* (IWGRC). Det sekundære formål var at evaluere andre parametre for virkning, såsom DoR.

# Tabel 15: Resumé af samlede virkningsdata (induktionsbehandlingsperiode) - studie CC-5013- NHL-008

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Alle personer** | **FL-personer** |
| I altN=1871 | Rituximab refraktær:JaN=77 | Rituximab refraktær: NejN=110 | I alt N=148 | Rituximab refraktær: JaN=60 | Rituximab refraktær: NejN=88 |
| ORR, n (%) (CR+CRu+PR) | 127 (67,9) | 45 (58,4) | 82 (75,2) | 104 (70,3) | 35 (58,3) | 69 (79,3) |
| CRR, n (%) (CR+Cru) | 79 (42,2) | 27 (35,1) | 52 (47,7) | 62 (41,9) | 20 (33,3) | 42 (48,3) |
| **Antal responderende** | **N=127** | **N=45** | **N=82** | **N=104** | **N=35** | **N=69** |
| **% personer med DoR2** | **93,0** | **90,4** | **94,5** | **94,3** | **96,0** | **93,5** |
| **≥ 6 måneder (95 % CI)3** | **(85,1- 96,8)** | **(73,0- 96,8)** | **(83,9- 98,2)** | **(85,5- 97,9)** | **(74,8- 99,4)** | **(81,0- 97,9)** |
| **% personer med DoR2** | **79,1** | **73,3** | **82,4** | **79,5** | **73,9** | **81,7** |
| **≥ 12 måneder (95 % CI)3** | **(67,4 - 87,0)** | **(51,2- 86,6)** | **(67,5- 90,9)** | **(65,5- 88,3)** | **(43,0- 89,8)** | **(64,8- 91,0)** |

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, CRu = komplet respons ikke bekræftet, DoR = varighed af respons (*duration of response*), FL = follikulært lymfom, ORR = samlet responsrate, PR = delvist respons

1. Primær analysepopulation for dette studie er den induktionsvirkningsevaluerbare (*induction efficacy evaluable,* IEE)-population
2. Varighed af respons er defineret som tiden (måneder) fra det indledende respons (mindst PR) til dokumenteret sygdomsprogression eller dødsfald, alt efter hvad der forekommer først.
3. Statistik opnået fra Kaplan-Meier-metoden. 95 % CI er baseret på Greenwood-formlen.

Bemærkninger: Analysen blev kun udført for personer, som havde opnået PR eller bedre efter den første doseringsdato for induktionsbehandlingen og før enhver periode med vedligeholdelsesbehandling og enhver efterfølgende anti-lymfombehandling i induktionsperioden. Procentdelen er baseret på det totale antal responderende.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har godkendt en præparatspecifik dispensation for Revlimid, der gælder for alle undergrupper af den pædiatriske population ved tilstande med modne Bcelle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lenalidomid har et asymmetrisk kulstofatom og kan derfor eksistere som de optisk aktive former S(-) and R(+). Lenalidomid produceres som en racemisk blanding. Lenalidomid er generelt mere opløselig i organiske opløsningsmidler, men udviser den største opløselighed i 0,1 N HCl-buffer.

Absorption

Lenalidomid absorberes hurtigt efter oral administration hos raske frivillige under faste, med maksimale plasmakoncentrationer mellem 0,5 og 2 timer efter indtagelse. Såvel hos patienter som hos raske frivillige øges den maksimale koncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) for koncentration versustid proportionalt med stigende dosis. Gentagne doseringer forårsager ingen udpræget akkumulering af lægemidlet. Den relative eksponering af lenalidomids S- og R-enantiomerer i plasma er ca. henholdsvis 56 % og 44 %.

Administration samtidig med kalorierige måltider med højt fedtindhold hos raske frivillige reducerer absorptionsgraden, hvilket resulterer i ca. 20 % reduktion i arealet under kurven (AUC) for koncentration *vs.* tid og 50 % reduktion af plasma-Cmax. I de primære registreringsstudier af myelomatose og MDS, hvor sikkerhed og virkning blev klarlagt for lenalidomid, blev lægemidlet imidlertid indgivet uden hensyntagen til fødeindtagelse. Derfor kan lenalidomid indgives sammen med eller uden mad.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerer, at absorptionshastigheden af oral lenalidomid er sammenlignelig mellem patienter med myelomatose, MDS og MCL.

Fordeling

(14C)-lenalidomids binding til plasmaproteiner *in vitro* var lav med gennemsnitlig plasmaproteinbinding på 23 % og 29 % hos henholdsvis patienter med myelomatose og raske forsøgspersoner.

Lenalidomid er til stede i human sæd (< 0,01 % af dosis) efter indgift af 25 mg/dag, og stoffet kan ikke påvises i sæden hos raske forsøgspersoner 3 dage efter seponering (se pkt. 4.4).

Biotransformation og elimination

Resultater fra humane *in vitro* metaboliseringsstudier tyder på, at lenalidomid ikke metaboliseres af cytochrom P450-enzymer, hvilket indikerer, at administration af lenalidomid sammen med lægemidler, som hæmmer cytochrom P450-enzymer, formentlig ikke medfører metaboliske lægemiddelinteraktioner hos mennesker. *In vitro*-studier tyder på, at lenalidomid ikke har nogen hæmmende virkning på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A eller UGT1A1. Det er derfor ikke sandsynligt, at lenalidomid forårsager klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, når det administreres sammen med substrater for disse enzymer.

*In vitro*-studier indikerer, at lenalidomid ikke er et substrat for humant brystcancer-resistensprotein (BCRP), multidrug-resistensprotein (MRP)-transporter MRP1, MRP2 eller MRP3, organisk aniontransporter (OAT) OAT1 og OAT3, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1), organisk kationtransporter (OCT) OCT1 og OCT2, multidrugand toxin extrusion transport protein(MATE) MATE1 eller organisk kationtransporter novel (OCTN) OCTN1 og OCTN2.

*In vitro*-studier indikerer, at lenalidomid ikke har en hæmmende virkning på human galdesalteksportpumpen (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 og OCT2.

Størstedelen af lenalidomid udskilles via nyrerne. Hos patienter med normal nyrefunktion udgjorde den andel, som blev udskilt via nyrerne, 90 % af den samlede *clearance*, og 4 % blev udskilt i fæces.

Lenalidomid metaboliseres i ringe grad, da 82 % af dosis udskilles uændret i urinen. Hydroxylenalidomid og N-acetyl-lenalidomid udgør hhv. 4,59 % og 1,83 % af den udskilte dosis. Den renale *clearance* af lenalidomid overskrider den glomerulære filtrationshastighed, og lenalidomid secerneres derfor i det mindste i nogen grad aktivt.

Ved doser på 5-25 mg/dag er halveringstiden i plasma ca. 3 timer hos raske frivillige og varierer fra 3 til 5 timer hos patienter med myelomatose, MDS og MCL.

Ældre

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til evaluering af lenalidomids farmakokinetik hos ældre. Populationsfarmakokinetiske analyser omfattede patienter i alderen fra 39‑85 år og indikerede, at alder ikke påvirker lenalidomids *clearance* (eksponering i plasma). Da ældre patienter hyppigere har nedsat nyrefunktion, skal dosis vælges med omhu, og det tilrådes at monitorere nyrefunktionen.

Nedsat nyrefunktion

Lenalidomids farmakokinetik blev undersøgt hos personer med nedsat nyrefunktion, der skyldes ikke-maligne sygdomme. I dette studie blev der anvendt to metoder til at klassificere nyrefunktionen: kreatininclearance i urinen målt over 24 timer, og den kreatininclearance, der blev estimeret ud fra Cockcroft-Gault-ligningen. Resultaterne antyder, at den samlede lenalidomidclearance falder proportionelt med faldende nyrefunktion (< 50 ml/min), hvilket medfører en stigning i AUC. AUC var ca. 2,5, 4 og 5 gange større hos personer med henholdsvis moderat nedsat nyrefunktion, svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadie, sammenlignet med en gruppe, der omfatter personer med normal nyrefunktion og personer med let nedsat nyrefunktion. Lenalidomids halveringstid stiger fra ca. 3,5 timer hos forsøgspersoner med kreatininclearance > 50 ml/min til mere end 9 timer hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion < 50 ml/min. Den nedsatte nyrefunktion ændrede dog ikke den orale optagelse af lenalidomid. Cmax var ens for raske forsøgspersoner og patienter med nedsat nyrefunktion. Ca. 30 % af lægemidlet i kroppen blev elimineret under en enkelt 4-timers dialysesession. Anbefalede dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion er beskrevet i pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

Populationsfarmakokinetiske analyser omfattede patienter med let nedsat leverfunktion (N = 16, total bilirubin > 1 til ≤1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og indikerede, at let nedsat leverfunktion ikke påvirker lenalidomids *clearance* (eksponering i plasma). Der foreligger ingen data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Andre intrinsiske faktorer

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerer, at kropsvægt (33-135 kg), køn, race og typen af hæmatologisk malignitet (myelomatose, MDS eller MCL) ikke har nogen klinisk relevant virkning på lenalidomids *clearance* hos voksne patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er blevet udført et studie angående embryoføtal udvikling hos aber, som fik lenalidomid i doser fra 0,5 og op til 4 mg/kg/dag. Fund fra dette studie tyder på, at lenalidomid forårsager ydre misdannelser, herunder ikke-åben anus og misdannede øvre og nedre ekstremiteter (bøjede, forkortede, vanskabte, forkert drejede og/eller manglende dele af ekstremiteter, oligo- og/eller polydaktyli) hos afkom af hunaber, som har fået det aktive stof under graviditeten.

Hos enkelt-fostre blev der også observeret adskillige virkninger på de indre organer (misfarvning, røde foci på forskellige organer, lille farveløs masse over atrioventrikulærklappen, lille galdeblære, misdannet diafragma).

Lenalidomid har akut toksicitetspotentiale. De dødelige minimumsdoser efter oral administration var > 2.000 mg/kg/dag hos gnavere. Gentagen oral administration af 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i op til 26 uger gav en reversibel behandlingsrelateret stigning i nyre-bækken-mineralisering ved alle 3 doser, navnlig hos hunnerne. Niveauet uden observerede negative effekter (*No observed adverse effect level*, NOAEL) blev vurderet til at være mindre end 75 mg/kg/dag og er cirka 25 gange større end den humane, daglige eksponering baseret på AUC-eksponeringen. Gentagen oral administration af 4 og 6 mg/kg/dag til aber i op til 20 uger forårsagede dødelighed og væsentlig toksicitet (udpræget vægttab, reduktion af røde og hvide blodlegemer og trombocyttal, blødning fra flere organer, inflammation af mave-tarm-kanalen, lymfom- og knoglemarvsatrofi). Gentagen oral administration af 1 og 2 mg/kg/dag til aber i op til 1 år fremkaldte reversible ændringer i knoglemarvens cellularitet, et let fald i forholdet mellem myeloide/erytroide celler og thymusatrofi. Der blev observeret en svag suppression af antallet af hvide blodlegemer ved 1 mg/kg/dag, hvilket nogenlunde svarer til dosis hos mennesker på basis af AUC-sammenligninger.

Mutagenicitets-studier *in vitro* (bakteriel mutation, humane lymfocytter, muselymfomer, Syrisk Hamster-fostercelle-transformation) og *in vivo* (mikronukleustest i rotter) viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

Der er tidligere blevet gennemført udviklingsmæssige toksicitetsstudier med kaniner. I disse studier fik kaninerne lenalidomid oralt i doser på 3, 10 og 20 mg/kg/dag. En manglende mellemlap i lungerne blev observeret ved 10 og 20 mg/kg/dag afhængig af dosis, og fejlplacerede nyrer blev observeret ved 20 mg/kg/dag. Selvom det blev observeret ved maternotoksiske niveauer, kan det skyldes en direkte effekt. Variationer i bløddele og skeletter hos fostre sås også ved 10 og 20 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose [E460 (i)]

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigotin (E132): Kun 2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg.

Gul jernoxid (E172): Kun 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg og 20 mg.

Blæk til tryk

Shellac (E904)

Propylenglycol (E1520)

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

oPA/Al/PVC/Al blister, i æske.

Pakningsstørrelser: 7 og 21 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Hvis pulveret med lenalidomid får kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis lenalidomid får kontakt med slimhinder, skal de skylles grundigt med vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sundheds- og plejepersonale bør bruge engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre hudeksponering, placeres i en forseglet plast polyethylen pose og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med vand og sæbe. Kvinder, som er gravide, eller har mistanke om, at de er gravide, bør ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 63653

5 mg: 63654

7,5 mg: 63655

10 mg: 63656

15 mg: 63657

20 mg: 63658

25 mg: 63659

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. september2024