

 9. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lenalidomide "Sandoz", hårde kapsler**

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

30811

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomide "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

5 mg: Hver kapsel indeholder 5 mg lenalidomid.

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

10 mg: Hver kapsel indeholder 10 mg lenalidomid.

15 mg: Hver kapsel indeholder 15 mg lenalidomid.

20 mg: Hver kapsel indeholder 20 mg lenalidomid.

25 mg: Hver kapsel indeholder 25 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

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

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

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

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

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

Hver kapsel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

2,5 mg

Uigennemsigtig, hvid underdel og uigennemsigtig, grøn til lysegrøn overdel, længde cirka 14,3 mm, mærket “L9NL” og “2.5”.

5 mg

Uigennemsigtig, hvid underdel og uigennemsigtig, hvid overdel, længde cirka 18,0 mm, mærket “L9NL” og “5”.

7,5 mg

Uigennemsigtig, hvid underdel og uigennemsigtig, gul overdel, længde cirka 18,0 mm, mærket “L9NL” og “7.5”.

10 mg

Uigennemsigtig, gul underdel og uigennemsigtig, grøn til lysegrøn overdel, længde cirka 21,7 mm, mærket “L9NL” og “10”.

15 mg

Uigennemsigtig, hvid underdel og uigennemsigtig, blå til lyseblå overdel, længde cirka 21,7 mm, mærket “L9NL” og “15”.

20 mg

Uigennemsigtig, blå til lyseblå underdel og uigennemsigtig, grøn til lysegrøn overdel, længde cirka 21,7 mm, mærket “L9NL” og “20”.

25 mg

Uigennemsigtig, hvid underdel og uigennemsigtig, hvid overdel, længde cirka 21,7 mm, mærket “L9NL” og “25”.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Myelomatose

Lenalidomide "Sandoz" som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.

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

Lenalidomide "Sandoz" i kombination med dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som allerede har fået mindst en behandling.

Myelodysplastisk syndrom

Lenalidomide “Sandoz” 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

Lenalidomide “Sandoz” 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
Lenalidomide "Sandoz" 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 Lenalidomide "Sandoz" skal superviseres af en læge med erfaring i anvendelsen 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 til håndtering af trombocytopeni af grad 3 eller 4, neutropeni eller anden toksicitet af grad 3 eller 4, 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*

Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis det absolutte neutrofiltal (absolute neutrophil count, ANC) er < 1,0 x 109/l, og/eller trombocyttallet er < 50 x 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 25 mg oralt en gang daglig på dag 1 til 21 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed. Den anbefalede startdosis af dexamethason er 40 mg oralt en gang daglig 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.

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lenalidomida | Dexamethasona |
| 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 |

ª Dosisreduktion for de to produkter kan håndteres uafhængigt

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocytter | Anbefalet forløb |
| Falder til < 25 x 109/l | Stop lenalidomiddosis i resten af cyklussenª |
| Vender tilbage til ≥ 50 x 109/l | Nedsæt med et dosisniveau, når doseringen genoptages i den næste cyklus |

* 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.
* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for 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 x 109/l med et trombocyttal på ≥ 100 x 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 x 109/l, og/eller trombocyttallet er < 50 x 109/l.

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 25 mg oralt én gang dagligt på dag 1-14 af 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 af 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.

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Lenalidomida |
| Startdosis | 25 mg |
| Dosisniveau -1 | 20 mg |
| Dosisniveau -2 | 15 mg |
| Dosisniveau -3 | 10 mg |
| Dosisniveau -4 | 5 mg |
| Dosisniveau -5 | 2,5 mg |

ª Dosisreduktion for de to produkter kan håndteres uafhængigt

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocytter | Anbefalet forløb |
| Falder til < 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 50 x 109/l | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt |
| For hvert efterfølgende fald til under < 30 x 109/lVender tilbage til ≥ 50 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomidGenoptag lenalidomid på det næste lavere dosisniveau én gang dagligt |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) -* *neutropeni*

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

a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

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

Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis ANC er < 1,5 x 109/l, og/eller trombocyttallet er < 75 x 109/l.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 10 mg oralt en gang daglig på dag 1-21 i gentagne 28-dages cyklusser i op til 9 cyklusser, melphalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 til 4 i gentagne 28-dages cyklusser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 til 4 i 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 en gang daglig på dag 1 til 21 i gentagne 28-dages cyklusser, der gives indtil sygdomsprogression.

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Lenalidomid | Melphalan | Prednison |
| Startdosis | 10 mgª | 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 |

* Hvis neutropeni er den eneste toksicitet for et af dosisniveauerne, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.
* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocytter | Anbefalet forløb |
| Først falder til < 25 x 109/lVender tilbage til ≥ 25 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomidGenoptag lenalidomid og melphalan ved dosisniveau -1 |
| For hvert efterfølgende fald til under 30 x 109/l Vender tilbage til ≥ 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) en gang daglig. |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

ª Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

*Lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation (ASCT)*

Lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling initieres efter tilstrækkelig hæmatologisk restitution efter ASCT hos patienter uden tegn på progression. Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis det absolutte neutrofiltal (ANC) er < 1,0 x 109/l, og/eller trombocyttallet er < 75 x 109/l.

Anbefalet dosis

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

* *Dosisreduktion*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Startdosis (10 mg) | Hvis dosis er øget (15 mg)a  |
| 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) |

a Efter 3 cyklusser med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt en gang daglig, hvis dette tolereres.

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocyttallet | Anbefalet forløb |
| Falder til < 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 x 109/l | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 en gang daglig |
| For hvert efterfølgende fald til under 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Vender tilbage til ≥ 30 x 109/l | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau en gang daglig |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når neutrofiltallet | Anbefalet forløba |
| Falder første gang til < 0,5 x 109/l Vender tilbage til ≥ 0,5 x 109/l  | Afbryd behandlingen med lenalidomidGenoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 en gang daglig |
| Ved hvert efterfølgende fald til under 0,5 x 109/l Vender tilbage til ≥ 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomidGenoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau en gang daglig. |

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

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

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

*Anbefalet dosis*

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

* *Dosisreduktionstrin*

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

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocyttallet | Anbefalet forløb |
| Første gang falder til < 30 x 109/lIgen er ≥ 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 |
| For hvert efterfølgende fald til under 30 x 109/l Igen er ≥ 30 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) en gang daglig. Dosér ikke under 5 mg en gang daglig |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når neutrofiltallet | Anbefalet forløba |
| Første gang falder til < 0,5 x 109/lIgen er ≥ 0,5 x 109/l, når neutropeni er den enesteeneste observerede toksicitet | Afbryd behandlingen med lenalidomidGenoptag behandlingen med lenalidomid ved startdosis en gang daglig |
| Vender tilbage til ≥ 0,5 x 109/l, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres | Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 en gang daglig |
| For hvert efterfølgende fald til under < 0,5 x 109/l Vender tilbage til ≥ 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3) en gang daglig. Dosér ikke under 5 mg/dag. |

a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

**Myelodysplastisk syndrom (MDS)**

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

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |
| --- | --- |
| Startdosis | 10 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -1 | 5,0 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 1-28 i hver cyklus på 28 dag |

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocyttallet | Anbefalet forløb |
| Falder til < 25 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Igen er ≥ 25 x 109/l - < 50 x 109/l på mindst 2 tidspunkter i ≥ 7 dage, eller når trombocyttallet forbedres til ≥ 50 x 109/l på et vilkårligt tidspunkt | Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3) |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når ANC | Anbefalet forløb |
| Falder til < 0,5 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid |
| Igen er ≥ 0,5 x 109/l | Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3) |

*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**

*Anbefalede startdosis*

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

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |
| --- | --- |
| Startdosis | 25 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -1 | 20 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -2 | 15 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -3 | 10 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -4 | 5 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |
| Dosisniveau -5 | 2,5 mg én gang dagligt på dag 1 til 21, cyklus på 28 dag1 5 mg hver anden dag på dag 1 til 21, cyklus på 28 dage |

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

* *Trombocytopeni*

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

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

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

**Follikulært lymfom (FL)**

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes, hvis ANC er < 1 x 109/log/eller trombocyttallet er < 50 x 109/l, medmindre det er sekundært til lymfominfiltration af knoglemarven.

*Anbefalet dosis*

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 20 mg oralt én gang dagligt på dag 1 til 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.

* *Dosisreduktionstrin*

|  |  |
| --- | --- |
| 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 henvises der til det relevante produktresumé.

* *Trombocytopeni*

|  |  |
| --- | --- |
| Når trombocyttallet | Anbefalet forløb |
| Falder til < 50 x 109/lIgen er ≥ 50 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dagGenoptag ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1) |
| For hvert efterfølgende fald til under 50 x 109/l Igen er ≥ 50 x 109/l | Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dagGenoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3). Dosér ikke under dosisniveau -3. |

* *Absolutte neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

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

**Mantle celle lymfom (MCL) eller Follikulært lymfom (FL)**

*Tumorlysesyndrom (TLS)*

Alle patienter bør få profylakse mod TLS (allopurinol, rasburicase eller tilsvarende i henhold til retningslinjerne på institutionen), og de skal være velhydrerede (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*

I henhold til lægens skøn kan lenalidomid fortsættes hos patienter med grad 1 eller 2 tumor-flarereaktion (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 lenalidomidbehandlingen, 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*

Ved andre toksiciteter af grad 3 eller 4, 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, grad 4-udslæt, eksfoliativt eller bulløst udslæt, 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*

Lenalidomide "Sandoz" 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 på op til 95 år med myelodysplastisk syndrom og hos patienter på op til 88 år med mantle celle lymfom (se pkt. 5.1).

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

* *Nydiagnosticeret myelomatose: Patienter, der ikke er egnede til transplantation*

Patienter med nydiagnosticeret myelomatose 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.

Ingen dosisjustering foreslås for patienter over 75 år, som behandles med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.

Hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose 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 med nydiagnosticeret myelomatose, der var over 75 år, sammenlignet med den yngre population. Disse patienter seponerede behandlingen med en større hyppighed på grund af intolerans (uønskede hændelser af grad 3 eller 4 og alvorlige uønskede hændelser), sammenlignet med patienter < 75 år.

* *Myelomatose: Patienter, der har fået mindst en 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 patienter på 65 år og ældre og yngre patienter, men en større prædisposition hos ældre personer kan ikke udelukkes.

* *Myelodysplastisk syndrom*

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

* *Mantle celle lymfom*

Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i lenalidomids sikkerhed og virkning ved behandling af mantle celle lymfom hos patienter i alderen 65 år eller derover sammenlignet med patienter under 65 år.

* *Follikulært lymfom*

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 igennem 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, myelodysplastisk syndrom, mantle celle lymfom eller follikulært lymfom.

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 3-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 en gang daglig1 |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | 7,5 mg en gang daglig215 mg hver anden dag |
| Nyresygdom i slutstadie (ESRD, End Stage Renal Disease)(kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende) | 5 mg en gang daglig. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen. |

1. Dosis kan øges til 15 mg en gang daglig efter 2 cyklusser, hvis patienten ikke reagerer på behandlingen, og behandlingen tåles.
2. I lande, hvor kapslen på 7,5 mg er tilgængelig.
* *Myelodysplastisk syndrom*

|  |  |
| --- | --- |
| Nyrefunktion (kreatininclearance) | Dosisjustering |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min) | Startdosis | 5 mg én gang dagligt (dag 1 til 21 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -1\* | 2,5 mg én gang dagligt(dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -2\* | 2,5 mg hver anden dag (dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | Startdosis | 2,5 mg én gang dagligt(dag 1 til 21 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -1\* | 2,5 mg hver anden dag (dag 1 til 28 af gentagne28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -2\* | 2,5 mg to gange ugentligt (dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Nyresygdom i slutstadie (ESRD*, End Stage Renal Disease*)(kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)På dialysedage skal dosis administreres efter dialyse. | Startdosis | 2,5 mg én gang dagligt (dag 1 til 21 af gentagne28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -1\* | 2,5 mg hver anden dag (dag 1 til 28 af gentagne28-dages cyklusser) |
| Dosisniveau -2\* | 2,5 mg to gange ugentligt (dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser) |

* 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.
* *Mantle celle lymfom*

|  |  |
| --- | --- |
| Nyrefunktion (kreatininclearance) | Dosisjustering(dag 1 til 21 i gentagne cyklusser på 28 dage) |
| 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 |
| Nyresygdom i slutstadie (ESRD*, End Stage Renal Disease*) (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.

* Follikulært lymfom

|  |  |
| --- | --- |
| **Nyrefunktion (kreatininclearance)** | **Dosisjustering**(dag 1 til 21 af gentagne 28-dages cyklusser) |
| Moderat nedsat nyrefunktion(30 ml/min ≤ kreatininclearance < 60 ml/min) | 10 mg en gang daglig1,2 |
| Svært nedsat nyrefunktion(kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende) | 5 mg en gang daglig  |
| Nyresygdom i slutstadie (ESRD)(kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende) | 5 mg en gang daglig. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen. |

¹ Dosis kan øges til 15 mg én gang dagligt 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 en 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 én gang dagligt.

Efter påbegyndelse af lenalidomidbehandling hos patienter med nedsat nyrefunktion bør efterfølgende justeringer af lenalidomiddosis baseres på den enkelte patients tolerance over for behandlingen, som beskrevet ovenfor.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

Administration

Oral anvendelse.

Lenalidomide "Sandoz"-kapsler 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 deformere eller knække kapslen.

**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, henvises der til de relevante produktresuméer, før behandlingen påbegyndes.**

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 et af følgende kriterier:

* Alder ≥ 50 år med naturlig amenorré i ≥ 1 år (amenorré 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, Turners syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

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

* Kvinden har indsigt i 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 amenorré, 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 Lenalidomide "Sandoz" eller kort efter, han er holdt op med at tage Lenalidomide "Sandoz", 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 en effektiv præventionsmetode i mindst 4 uger før behandlingen, under behandlingen, og indtil mindst 4 uger efter lenalidomidbehandlingen. 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 han/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 to 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, myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom, der tager lenalidomid som monoterapi, bør patienten ikke bruge p-piller af kombinationstypen (se også pkt. 4.5). Hvis en patient aktuelt anvender p-piller af kombinationstypen, skal patienten skifte til en 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 den konsultation, 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 den konsultation, 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 på apoteket, når behandlingen er afsluttet, til sikker bortskaffelse.

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

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må 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 mandlige og kvindelige patienter om den forventede teratogene risiko og de strenge krav til at forebygge graviditet, som specificeret i "Programmet til svangerskabsforebyggelse", og give patienterne hensigtsmæssigt informationsmateriale, patientkort og/eller tilsvarende redskaber i overensstemmelse med de nationalt implementerede retningslinjer. Et nationalt kontrolleret udleveringssystem er implementeret i samarbejde med de nationale myndigheder. Det kontrollerede distributionssystem omfatter anvendelse af et patientkort og/eller tilsvarende redskab til kontrol af ordination og udlevering samt indsamling af detaljerede data i relation til indikationen for nøje 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 ordinationen, og efter en sundhedsperson har konstateret en negativ graviditetstest.

Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan kun være af en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2), og ordinationer til alle andre patienter kan være af 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 kombinationen af lenalidomid og dexamethason forbundet med en øget risiko for venøs tromboemboli (hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli). Dette blev observeret i mindre grad med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.

Hos patienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom 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 kombinationen af lenalidomid og dexamethason forbundet med en øget risiko for arteriel tromboemboli (hovedsageligt myokardieinfarkt og cerebrovaskulær hændelse). Dette blev observeret i mindre grad ved lenalidomidbehandling 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 over 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 antikoagulerende standardbehandling iværksættes. Når patienten er blevet stabiliseret på antikoagulationsbehandlingen, og alle komplikationer til den tromboemboliske hændelse er blevet behandlet, kan lenalidomidbehandlingen genoptages med den oprindelige dosis baseret på en vurdering af risici i forhold til fordele. Patienten bør fortsætte med antikoagulationsbehandlingen under lenalidomidbehandlingen.

*Pulmonal hypertension*

Der er rapporteret 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 og under behandling med lenalidomid.

*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 lenalidomidbehandlingen og derefter månedligt for at kontrollere for cytopeni. Hos patienter med mantelcellelymfom skal monitoreringsfrekvensen være hver 2. uge i cyklus 3 og 4 og derefter ved start af hver cyklus.

Hos patienter med follikulært lymfom skal overvågningsplanen være ugentligt de første 3 uger af cyklus 1 (28 dage), hver 2. uge i løbet af 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 petekkier 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.

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos 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 lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med armene med placebo-vedligeholdelsesbehandling i de 2 studier, der evaluerede lenalidomid-vedlige­holdelsesbehandling 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 i form 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. Febril neutropeni af grad 4 blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder i armene med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling og placebo-vedligeholdelsesbehandling 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).

Trombocytopeni af grad 3 eller 4 blev observeret med en højere forekomst i armene med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med armene med placebo-vedligeholdelsesbehandling i studier, der evaluerede lenalidomid-vedligeholdelses­behandling 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).

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, i behandling med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

Grad 4 neutropeni blev observeret med en lavere hyppighed i armen med lenalidomid 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 %).

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos 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 lenalidomidarmene 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 febril neutropeni af grad 4 var i overensstemmelse med den sammenlignende arm (0,6 % hos Rd- og Rd18-

patienter i behandling med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med 0,7 % i armen med melphalan/prednison/thalidomid, se pkt. 4.8).

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

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos 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 nydiagnosticeret myelomatose 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 febril neutropeni af grad 4 blev observeret sjældent (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 hos patienter, der har fået mindst en tidligere behandling*

Kombination af lenalidomid sammen med dexamethason hos patienter med myelomatose med mindst en 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 febril neutropeni af grad 4 blev observeret sjældent (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).

* *Myelodysplastisk syndrom*

Hos patienter med myelodysplastisk syndrom er lenalidomidbehandling forbundet med en højere forekomst af grad 3- og grad 4-neutropeni og -trombocytopeni sammenlignet med patienter, der får placebo (se pkt. 4.8).

* + *Mantelcellelymfom*

Hos patienter med mantelcellelymfom er lenalidomidbehandling forbundet med en højere forekomst af grad 3- og grad 4-neutropeni sammenlignet med patienter i kontrolarmen (se pkt. 4.8).

* + *Follikulært lymfom*

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

*Thyroideasygdomme*

Der er rapporteret tilfælde af hypo- og hypertyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyroideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyroideafunktionen 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 perifer neuropati med lenalidomid i kombination med dexamethason eller melphalan og prednison eller lenalidomid monoterapi, eller ved langvarig brug af lenalidomid til behandling af nydiagnosticeret myelomatose.

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 henvises til pkt. 4.8 og produktresuméet for bortezomib.

*Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom*

Da lenalidomid har antineoplastisk aktivitet, kan der optræde komplikationer i form af tumorlysesyndrom (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 lenalidomidbehandling initieres hos disse patienter, og patienterne skal monitoreres nøje, især i løbet af første cyklus og ved dosisøgning, og der skal tages passende forholdsregler.

* + *Mantlecelle lymfom*

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TFR. Patienter med et højt internationalt prognostisk index for mantle celle lymfon (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. Tumor-flare-reaktion 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, NSAID'er og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler med hensyn til TFR skal tages efter nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2 og 4.8).

* + *Follikulært lymfom*

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TFR. Tumor-flare kan imitere PD. Patienter, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, NSAID'er og/eller narkotiske 21 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*

* + *Mantelcellelymfom*

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 tumor-flare-reaktion (TFR). Der henvises til pkt. 4.2 for dosisjustering ved TFR. Stor tumorbyrde blev defineret som mindst en læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

*Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner*

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, hos patienter i behandling med lenalidomid (se pkt. 4.8). Patienter skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af de personer, der ordinerer medicinen, og skal instrueres i straks at søge 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 Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer. Behandlingen bør ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Afbrydelse eller seponering af lenalidomidbehandling 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 thalidomidbehandling, bør ikke få lenalidomid.

*Sekundær primær malignitet*

I kliniske studier med tidligere behandlede myelompatienter 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 basocellulær eller planocellulær hudcancer. De fleste invasive SPM’er var maligniteter med solide tumorer.

I kliniske studier hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var egnede til transplantation, er der observeret en 4,9-doblet stigning i forekomsten af hæmatologisk SPM (tilfælde af AML) 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 2,12-doblet stigning 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 forekomsten af hæmatologiske 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 1,3-foldig stigning 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 nydiagnosticerede patienter med myelomatose, 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 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. Selvom denne risiko endnu ikke er fuldt beskrevet, skal man huske på den, når man overvejer at bruge Lenalidomide "Sandoz" 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 placeboarmene (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 akut myeloid leukæmi ved lav- eller intermediær-1-risiko-MDS*

* + *Karyotype*

Baseline-variable, 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 to kliniske studier med lenalidomid hos patienter med lav- eller intermediær-1-risiko-myelodysplastisk syndrom, havde personer med kompleks cytogenetik den højeste estimerede kumulative risiko for progression til AML over to år (38,6 %). Den estimerede frekvens af progression til AML over 2 år 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 til 25 % af patienterne med lavrisiko-MDS Del (5q) og er forbundet med en højere risiko for progression til akut myeloid leukæmi (AML). I en post-hoc-analyse af et klinisk studie med lenalidomid ved lav- eller intermediær-1-risiko-myelodysplastisk syndrom (MDS-004) var den estimerede hyppighed af progression til AML over 2 år 27,5 % hos IHC-p53-positive patienter (1 %**-**skæringsværdi for kraftig kernefarvning ved brug af immunhistokemisk vurdering af p53-proteinet som et surrogat for TP53-mutationsstatus) og 3,6 % hos IHC-p53-negative patienter (p=0,0038) (se pkt. 4.8).

*Progression til andre maligniteter ved mantelcellelymfom*

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

*Sekundære primære maligniteter ved follikulært lymfom*

I et studie af recidiveret/refraktært iNHL, som inkluderede patienter med follikulært lymfom, blev der ikke observeret nogen forhøjet risiko for SPM'er i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med armen med placebo/rituximab. Forekomsten af hæmatologisk SPM fra AML var 0,29 pr. 100 personår i armen med lenalidomid/rituximab 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 armen med lenalidomid/rituximab 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 bag 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 hyppigheden ”almindelig” og var generelt asymptomatiske og reversible efter seponering. Når parametrene er vendt tilbage til baselineværdierne, 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 tidligere eller 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 lenalidomid-vedligeholdelses­behandling 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 hos patienter i behandling med lenalidomid, herunder alvorlige tilfælde af reaktivering af herpes zoster eller hepatitis B (HBV).

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 hepatitis B-virus (HBV). Nogle af disse tilfælde udviklede sig til akut leversvigt og førte til seponering af lenalidomid og passende antiviral behandling. Hepatitis B-virusstatus 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 (PML)*

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), herunder dødelige tilfælde, ved brug af lenalidomid. PML blev indberettet flere måneder til år efter opstart af behandlingen med lenalidomid. Tilfældene er generelt indberettet hos patienter, der fik samtidig behandling med dexamethason, eller havde fået tidligere behandling med anden immunundertrykkende kemoterapi. Læger bør kontrollere patienterne med jævne mellemrum og bør overveje PML som differentialdiagnose hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienterne bør også rådes til at informere deres partner eller plejepersoner om deres behandling, da de kan bemærke symptomer, som patienten ikke er opmærksom på.

Vurderingen af PML bør baseres på en neurologisk undersøgelse, MR-scanning af hjernen og en dna-analyse af cerebrospinalvæsken for JC-virus (JCV) ved hjælp af PCR (polymerasekædereaktion) eller en hjernebiopsi, der undersøges for JCV. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og evaluering kan være nødvendig, hvis der ikke kan fastslås en anden diagnose.

Hvis der er mistanke om PML, skal den videre behandling afbrydes, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML bliver bekræftet, skal lenalidomid seponeres permanent.

* + *Nydiagnosticeret myelomatose patienter*

Der var en større hyppighed af intolerans (grad 3 eller 4 uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, 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.

Lenalidomide "Sandoz"-kapsler indeholder lactose og natrium

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel , 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 warfarinkoncentrationen tilrådes under behandlingen.

Digoxin

Samtidig administration af lenalidomid 10 mg en gang daglig øgede digoxins plasmaeksponering (0,5 mg, enkeltdosis) med 14 % med 90 % CI (konfidensinterval) [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 en gang daglig) har ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lenalidomid efter gentagne doser (25 mg en gang daglig).

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 daglig) 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 en sikker kontraceptionsmetode. 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 human mælk. Derfor skal amning ophøre under behandling med lenalidomid.

Fertilitet

Et fertilitetsstudie hos rotter med lenalidomiddoser på op til 500 mg/kg (ca. 200 til 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

*Nyligt diagnosticeret myelomatose: 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 lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling 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 lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling 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 lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling 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%]).

*Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, som ikke er egnede til transplantation, der får lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason*

I SWOG S0777-studiet var de alvorlige bivirkninger, som 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 %).

*Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, 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 og 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 %).

*Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, 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 %).

*Patienter med myelomatose, der har fået mindst en tidligere behandling*

I to placebo-kontrollerede fase 3-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 %).

*Myelodysplastisk syndrom*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid hos patienter med myelodysplastisk syndrom er baseret på data fra i alt 286 patienter fra et fase 2-studie og et fase 3-studie (se pkt. 5.1). I fase 2 var alle 148 patienter i behandling med lenalidomid. I fase 3-studiet var 69 patienter i behandling med lenalidomid 5 mg, 69 patienter i behandling med lenalidomid 10 mg, og 67 patienter fik placebo i løbet af den dobbeltblinde 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 grad 4-neutropeni, febril neutropeni og grad 3- eller grad 4-trombocytopeni (se pkt. 4.4).

De mest almindeligt observerede bivirkninger, der forekom hyppigere i lenalidomid-grupperne sammenlignet med kontrolarmen i fase 3-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 %).

*Mantelcellelymfom*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid hos patienter med mantelcellelymfom 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 %)
* Diaré (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 en læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

*Follikulært lymfom*

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid i kombination med rituximab hos patienter med tidligere behandlet follikulært lymfom er baseret på data fra 294 patienter fra et randomiseret, kontrolleret fase 3-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 armen med lenalidomid/rituximab (med en forskel på mindst 1 procentpoints), sammenlignet med armen med placebo/rituximab, var:

* Febril neutropeni (2,7 %)
* Lungeemboli (2,7 %)
* Pneumoni (2,7 %)

I NHL-007-studiet var de bivirkninger, der hyppigere blev observeret i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med armen med placebo/rituximab (med en mindst 2 % større hyppighed mellem armene) 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 frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret 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) og 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 MM*

Grundlaget for nedenstående tabel er data indsamlet under NDMM-studier hos patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. Dataene er ikke blevet justeret i forhold til den længere behandlingsvarighed i de lenalidomid-arme, der fortsatte til sygdomsprogression, versus 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 lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse/****foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligPneumoni◊, a, øvre luftvejsinfektion, neutropenisk infektion, bronkitis◊, influenza◊, gastroenteritis◊, sinuitis, nasofaryngitis, rinitisAlmindeligInfektion◊, nedre luftvejsinfektion◊\*, lungeinfektion | Meget almindelig Pneumoni◊, a, neutropenisk infektionAlmindeligSepsis◊, b, bakteriæmi, lungeinfektion◊, bakteriel nedre luftvejsinfektion, bronkitis◊, influenza◊, gastroenteritis◊, herpes zoster◊, infektion◊ |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | AlmindeligMyelodysplastisk syndrom◊\* |  |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindelig Neutropeni^, ◊, febril neutropeni^,◊, trombocytopeni^,◊, anæmi, leukopeni◊, lymfopeni | Meget almindelig Neutropeni^,◊, febril neutropeni^,◊, trombocytopeni^,◊, anæmi, leukopeni◊, lymfopeniAlmindelig Pancytopeni◊ |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindelig Hypokaliæmi | AlmindeligHypokaliæmi, dehydrering |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig ParæstesiAlmindeligPerifer neuropatic | Almindelig Hovedpine |
| **Vaskulære sygdomme** | AlmindeligLungeemboli◊\* | AlmindeligDyb venetrombose^,◊,d |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindelig HosteAlmindeligDyspnø◊, rinoré | Almindelig Dyspnø◊ |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig Diarré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalmeAlmindeligOpkastning, øvre abdominalsmerter | AlmindeligDiarré, opkastning, kvalme |
| **Lever og galdeveje** | Meget almindeligUnormale leverfunktionstests | AlmindeligUnormale leverfunktionstests |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindelig Udslæt, tør hud | Almindelig Udslæt, kløe |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindelig MuskelspasmerAlmindeligMyalgi, muskuloskeletale smerter |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthed, asteni, pyreksi | Almindelig Træthed, asteni |

* Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med NDMM, der havde gennemgået ASCT.

\* Gælder kun alvorlige bivirkninger

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

a ”Pneumoni” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Bronkopneumoni, lobær pneumoni, Pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, Klebsiella-pneumoni, Legionella-pneumoni, Mycoplasma-pneumoni, pneumokok-pneumoni, streptokokpneumoni, viral pneumoni, lungeforstyrrelse, pneumonitis

b “Sepsis” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Bakteriel sepsis, pneumokok-sepsis, sepsis, septisk shock, stafylokok-sepsis

c “Perifer neuropati” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati

d “Dyb venetrombose” kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Dyb venetrombose, trombose, venøs trombose

*Oversigt over kombinationsbehandling i tabelform ved MM*

Grundlaget for nedenstående tabel er data indsamlet under studier af myelomatose med kombinationsbehandling Dataene er ikke blevet justeret i forhold til den længere behandlingsvarighed i lenalidomid-baserede arme, der fortsatte behandling til sygdomsprogression, versus 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorgan klasse/foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligPneumoni◊,◊◊, infektion i de øvre luftveje◊, bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) ◊, nasofaryngitis,faryngitis, bronkitis◊, rhinitisAlmindeligSepsis◊, lungeinfektion◊◊, urinvejsinfektion◊◊, sinuitis◊ | AlmindeligPneumoni◊, ◊◊, bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) ◊, cellulitis◊, sepsis◊, ◊◊, lungeinfektion◊◊, bronkitis◊, luftvejsinfektion◊◊, urinvejsinfektion◊◊, infektiøs enterokolitis |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)** | Ikke almindeligBasalcellekarcinomer^,◊, planocellulær hudcancer^,◊,\* | AlmindeligAkut myeloid leukæmi◊,myelodysplastisk syndrom◊,planocellulærthudkarcinom^,◊,\*\*Ikke almindeligAkut leukæmi af T-celletypen◊, basalcellekarcinom^,◊, tumorlysesyndrom |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligNeutropeni^,◊, ◊◊, trombocytopeni ^,◊, ◊◊, anæmi◊, blødningsforstyrrelser^, leukopeni, lymfopeniAlmindeligFebril neutropeni^,◊, pancytopeni◊Ikke almindeligHæmolyse, autoimmun hæmolytisk anæmi, hæmolytisk anæmi | Meget almindeligNeutropeni^,◊, ◊◊, trombocytopeni^,◊, ◊◊, anæmi◊, Leukopeni, lymfopeniAlmindeligFebril neutropeni^,◊, pancytopeni◊, hæmolytisk anæmiIkke almindeligHyperkoagulation, koagulopati |
| **Immunsystemet** | Ikke almindeligOverfølsomhed^ |  |
| **Det endokrine system** | AlmindeligHypotyroidisme |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligHypokaliæmi◊,◊◊, hyperglykæmi, hypoglykæmi, hypokalcæmi◊, hyponatriæmi◊, dehydrering◊◊,nedsat appetit◊◊, vægttabAlmindeligHypomagnesiæmi, hyperurikæmi, hyperkalcæmi+ | AlmindeligHypokaliæmi◊◊, hyperglykæmi, hypokalcæmi◊, diabetes mellitus◊, hypofosfatæmi, hyponatriæmi◊, hyperurikæmi, podagra, dehydrering◊◊nedsat appetit◊◊, vægttab |
| **Psykiske forstyrrelser** | Meget almindeligDepression, insomniIkke almindeligTab af libido | AlmindeligDepression, insomni |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligPerifer neuropati◊◊, paræstesi, svimmelhed◊◊, tremor, dysgeusi, hovedpineAlmindeligAtaksi, balanceforstyrrelser, synkope◊◊, neuralgi, dysæstesi | Meget almindeligPerifer neuropati◊◊AlmindeligCerebrovaskulær hændelse◊, svimmelhed◊◊, synkope◊◊, neuralgiIkke almindeligIntrakraniel blødning ^,transitorisk cerebral iskæmi, cerebral iskæmi |
| **Øjne** | Meget almindeligKatarakt, sløret synAlmindeligNedsat synsskarphed | AlmindeligKataraktIkke almindeligBlindhed |
| **Øre og labyrint** | AlmindeligDøvhed (herunder hypakusi), tinnitus |  |
| **Hjerte** | AlmindeligAtrieflimren◊,◊◊, bradykardiIkke almindeligArytmi, forlænget QT-interval, atrieflagren, ventrikulære ekstrasystoler | AlmindeligMyokardieinfarkt (herunder akut)^, ◊, atrieflimren◊,◊◊,kongestiv hjerteinsufficiens◊, takykardi, hjerteinsufficiens◊,◊◊, myokardieiskæmi◊ |
| **Vaskulære sygdomme** | Meget almindeligVenøse tromboemboliske hændelser^, hovedsageligtdyb venetrombose og lungeemboli^,◊,◊◊hypotension◊◊AlmindeligHypertension, ekkymose^ | Meget almindeligVenøse tromboemboliske hændelser^, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^,◊,◊◊AlmindeligVaskulitis, hypotension◊,◊◊hypertensionIkke almindeligIskæmi, perifer iskæmi, intrakraniel venøs sinustrombose |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindeligDyspnø◊,◊◊, epistaxis^, hosteAlmindelig Dysfoni | AlmindeligRespirationsbesvær◊, dyspnø◊,◊◊ pleuritiske smerter◊◊, hypoksi◊◊ |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré◊,◊◊, forstoppelse◊, abdominalsmerter◊◊, kvalme, opkastning◊◊, dyspepsi, mundtørhed, stomatitisAlmindeligGastrointestinal blødning (herunder rektalblødning, hæmorideblødning, blødende mavesår og gingivalblødning)^, ◊◊, dysfagiIkke almindeligColitis, tyflitis | AlmindeligGastrointestinal blødning^, ◊, tyndtarmsobstruktion ◊◊ diarré◊◊, forstoppelse◊, abdominalsmerter◊◊, kvalme, opkastning |
| **Lever og galdeveje** | Meget almindelig Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase AlmindeligHepatocellulær skade◊◊, unormale leverfunktionstest◊hyperbilirubinæmiIkke almindeligLeversvigt | AlmindeligKolestase◊, hepatoksicitet, hepatocellulær skade◊◊, unormale leverfunktionstest◊forhøjet alaninaminotransferaseIkke almindeligLeversvigt^ |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt◊◊, pruritusAlmindeligUrticaria, hyperhidrose, tør hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytemIkke almindeligLægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer◊◊, misfarvning af huden, lysfølsomhedsreaktion | AlmindeligUdslæt◊◊Ikke almindeligLægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer◊◊ |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindeligMuskelsvaghed ◊◊, muskelspasmer, knoglesmerter◊,smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmerter◊,◊◊), smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi◊AlmindeligHævelse af led | AlmindeligMuskelsvaghed ◊◊, knoglesmerter◊, smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmerter◊, ◊◊)Ikke almindeligHævelse af led |
| **Nyrer og urinveje** | Meget almindeligNyresvigt (herunder akut) ◊, ◊◊AlmindeligHæmaturi^, urinretention,urininkontinensIkke almindeligErhvervet Fanconis syndrom | Ikke almindeligRenal tubulær nekrose |
| **Det reproduktive system og mammae** | AlmindeligErektil dysfunktion |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsste­det** | Meget almindeligTræthed◊, ◊◊, ødemer (herunder perifere ødemer), pyreksi◊, ◊◊, asteni, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine og kulderystelser)AlmindeligBrystsmerter◊, ◊◊, letargi | Meget almindeligTræthed◊, ◊◊AlmindeligPerifere ødemer, pyreksi◊, ◊◊, asteni |
| **Undersøgelser** | Meget almindelig Forhøjet basisk fosfatase i blodetAlmindeligForhøjet C-reaktivt protein |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | AlmindeligFaldtendens, kontusion^ |  |

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

◊ 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

◊◊ Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med NDMM, som fik lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

+ Gælder kun alvorlige bivirkninger

\* Planocellulær hudcancer blev rapporteret i kliniske studier hos patienter med myelom, der tidligere blev behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med kontrollerne

\*\* Planocellulært hudkarcinom på huden blev rapporteret i et klinisk studie hos nydiagnosticerede patienter med myelom behandlet med lenalidomid/dexamethason, sammenlignet med kontrollerne

*Tabel med oversigt af monoterapi*

Grundlaget for disse tabeller er data indsamlet fra de primære monoterapistudier hos patienter med myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom.

**Tabel 3: Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med myelodysplastisk syndrom, 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)◊ | Meget almindelig Pneumoni◊AlmindeligBakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)◊, bronkitis |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindeligTrombocytopeni^,◊, neutropeni^,◊,anæmi◊, leukopeni | Meget almindeligTrombocytopeni^ ◊, neutropeni^ ◊, anæmi◊, leukopeniAlmindeligFebril neutropeni^ ◊ |
| **Det endokrine system** | Meget almindelig Hypotyroidisme |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindelig Nedsat appetitAlmindeligJernoverload, vægttab | AlmindeligHyperglykæmi◊, nedsat appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | AlmindeligHumørsvingninger◊,~ |
| **Nervesystemet** | Meget almindeligSvimmelhed, hovedpineAlmindeligParæstesi |  |
| **Hjerte** |  | AlmindeligAkut myokardieinfarkt^,◊, atrieflimren◊, hjerteinsufficiens◊ |
| **Vaskulære sygdomme** | AlmindeligHypertension, hæmatom | AlmindeligVenøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^,◊ |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindelig Epistaxis^ |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré◊, abdominalsmerter (herunder i den øvre del), kvalme, opkastning, forstoppelseAlmindeligMundtørhed, dyspepsi | AlmindeligDiarré◊, kvalme, tandpine |
| **Lever og galdeveje** | AlmindeligUnormale leverfunktionstest | AlmindeligUnormale leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt, tør hud, pruritus | AlmindeligUdslæt, pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindeligMuskelspasmer, smerter i knogler, led og muskler (herunder rygsmerter◊ og ekstremitetssmerter), artralgi, myalgi | Almindelig Rygsmerter◊ |
| **Nyrer og urinveje** |  | AlmindeligNyresvigt◊ |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindeligTræthed, perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, faryngitis, myalgi,muskuloskeletale smerter, hovedpine) | Almindelig Pyreksi |
| **Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer** |  | Almindelig Faldtendens |

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

◊ Bivirkninger rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med myelodysplastiske syndromer

~ Humørsvingninger blev rapporteret som en almindelig alvorlig bivirkning i fase III-studier hos patienter med myelodysplastisk syndrom. Det blev ikke rapporteret som en grad 3- eller grad 4-bivirkning

Algoritme anvendt for inklusion i produktresuméet:

 Alle bivirkninger, der blev opfanget af fase 3-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 2-studiets algoritme. Hvis hyppigheden af bivirkningen var højere i fase II-studiet end i fase 3-studiet, blev bivirkningen inkluderet i det europæiske produktresumé med hyppigheden fra fase 2-studiet.

# Algoritme anvendt for myelodysplastisk syndrom:

* Fase 3-studie hos patienter med myelodysplastisk syndrom (dobbeltblind sikkerhedspopulation, forskel mellem lenalidomid 5/10 mg og placebo i henhold til indledende dosisforløb; bivirkningen forekommer 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 grad 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
* Fase 2-studie hos patienter med myelodysplastisk syndrom
	+ - Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne i behandling med lenalidomid
		- Alle grad 3- og grad 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

**Tabel 4: Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med mantelcellelymfom, der blev behandlet med lenalidomid**

| **Systemorgan-****klasse/ foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3-4-bivirkninger/ hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindeligBakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)◊, nasofaryngitis, pneumoni◊Almindelig Sinuitis | AlmindeligBakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)◊, pneumoni◊ |
| **Benigne,****maligne og****og uspecificerede tumorer (inkl.****cyster og polypper)** | AlmindeligTumor-flare-reaktion | AlmindeligTumor-flare-reaktion, planocellulær hud-cancer^,◊, basalcellekarcinom^,◊ |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindelig Trombocytopeni^,neutropeni^,◊, leukopeni◊, anæmi◊AlmindeligFebril neutropeni^,◊ | Meget almindeligTrombocytopeni^, neutropeni^◊, anæmi◊AlmindeligFebril neutropeni^,◊, leukopeni◊ |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindeligNedsat appetit, vægttab, hypokaliæmiAlmindelig Dehydrering◊ | AlmindeligDehydrering◊, hyponatriæmi, hypokalcæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | AlmindeligInsomni |  |
| **Nervesystemet** | AlmindeligDysgeusi, hovedpine, perifer neuropati | AlmindeligPerifer sensorisk neuropati, letargi |
| **Øre og****labyrint** | Almindelig Vertigo |  |
| **Hjerte** |  | AlmindeligMyokardieinfarkt (herunder akut)^ ◊, hjerteinsufficiens |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig Hypotension◊ | AlmindeligDyb venetrombose◊, lungeemboli^◊, hypotension◊ |
| **Luftveje,****thorax og****mediastinum** | Meget almindeligDyspnø◊ | AlmindeligDyspnø◊ |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindeligDiarré, kvalme◊, opkastning◊, forstoppelseAlmindelig Abdominalsmerter◊ | AlmindeligDiarré◊, abdominalsmerter◊, forstoppelse |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindeligUdslæt (herunder allergisk dermatitis), pruritusAlmindeligNattesved, tør hud | Almindelig Udslæt |
| **Knogler, led, muskler****og bindevæv** | Meget almindeligMuskelspasmer, rygsmerterAlmindeligArtralgi, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed◊ | AlmindeligRygsmerter, muskelsvaghed◊, artralgi, ekstremitetssmerter |
| **Nyrer og****urinveje** |  | Almindelig Nyresvigt◊ |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Meget almindeligTræthed, asteni◊, perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi◊, hoste)AlmindeligKulderystelser | AlmindeligPyreksi◊, asteni◊, træthed |

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

◊ Bivirkninger rapporteret som alvorlige i kliniske studier af mantelcellelymfom. Anvendt algoritme for mantelcellelymfom:

* + Kontrolleret fase 2-studie af mantelcellelymfom
		- Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 2 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
		- Alle grad 3- eller grad 4-bivirkninger, der opstod hos ≥ 1 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1,0 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
		- Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 1 % af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1,0 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
	+ Enkeltarmet fase 2-studie af mantelcellelymfom
		- Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos ≥ 5 % af personerne
		- Alle grad 3- eller grad 4-bivirkninger, der opstod under behandlingen, og som blev rapporteret hos 2 eller flere personer
		- Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen, og som blev rapporteret hos 2 eller flere personer

*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 follikulært lymfom.

**Tabel 5: Bivirkninger indberettet i kliniske studier med patienter med follikulært lymfom i behandling med lenalidomid i kombination med rituximab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse / foretrukken term** | **Alle bivirkninger/hyppighed** | **Grad 3−4 bivirkninger/ hyppighed** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Meget almindelig Øvre luftvejsinfektion Almindelig Pneumoni◊, influenza, bronkitis, sinuitis, urinvejsinfektion | Almindelig Pneumoni◊, sepsis◊ , lungeinfektion, bronkitis, gastroenteritis, sinusitis, urinvejsinfektion, cellulitis◊ |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Meget almindelig Tumor-flare^ Almindelig Planocellulært karcinom i huden◊,^ ,+ | Almindelig Basalcellekarcinomer^,◊ |
| **Blod og lymfesystem** | Meget almindelig Neutropeni^,◊, anæmi◊ , trombocytopeni^, leukopeni\*\* , lymfopeni\*\*\* | Meget almindelig Neutropeni^,◊ Almindelig Anæmi◊, trombocytopeni^, febril neutropeni◊, pancytopenia, leukopeni\*\*, lymfopeni\*\*\* |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget almindelig Nedsat appetit, hypokaliæmi Almindelig Hypofosfatæmi, dehydrering | Almindelig Dehydrering, hyperkalcæmi◊, hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Almindelig Depression, insomni |  |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig Hovedpine, svimmelhed Almindelig Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi | Almindelig Synkope |
| **Hjerte** | Ikke almindeligArytmi◊ |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig Hypotension | Almindelig Lungeemboli^,◊, hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Meget almindelig Dyspnø◊, hosteAlmindelig Orofaryngeale smerter, dysfoni | Almindelig Dyspnø◊ |
| **Mave-tarm-kanalen** | Meget almindelig Abdominalsmerter◊, diarré, forstoppelse, kvalme, opkastning, dyspepsi Almindelig Øvre abdominalsmerter, stomatitis, mundtørhed | Almindelig Abdominalsmerter◊, diarré, forstoppelse, stomatitis |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindelig Udslæt\*, pruritus Almindelig Tør hud, nattesved, erytem | Almindelig Udslæt\*, pruritus |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget almindelig Muskelspasmer, rygsmerter, artralgi Almindelig Smerter i ekstremiteter, muskelsvaghed, knogle- og muskelsmerter, myalgi, nakkesmerter | Almindelig Muskelsvaghed, nakkesmerter |
| **Nyrer og urinveje** |  | Almindelig Akut nyreskade◊ |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelig Pyreksi, træthed, asteni, perifert ødem Almindelig Utilpashed, kulderystelser | Almindelig Træthed, asteni |
| **Undersøgelser** | Meget almindelig Forhøjet alaninaminotransferase Almindelig Vægtreduktion, forhøjet blodbilirubin |  |

^se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
Algoritme anvendt for follikulært lymfom:
Kontrolleret– fase 3-studie:

* NHL-007 Bivirkninger- Alle uønskede hændelser, der opstod under behandling hos ≥ 5,0 % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab og med en mindst 2,0 % højere frekvens (%) i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)
* NHL-007 grad 3/4 bivirkninger- Alle grad 3 eller grad 4 uønskede hændelser, der opstod under behandling hos mindst 1,0 % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab, og med en mindst 1,0 % højere frekvens i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)
* NHL-007 alvorlige bivirkninger- Alle uønskede hændelser, der opstod under behandling hos mindst 1,0 % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab, og med en mindst 1,0 % højere frekvens i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)

FL enkelt arm - fase 3-studie:

* NHL-008 bivirkninger- alle uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, hos ≥ 5,0 % af personerne
* NHL-008 grad 3/4 bivirkninger- alle grad 3/4 uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, rapporteret hos ≥ 1,0 % af personerne
* NHL-008 alvorlige bivirkninger- alle alvorlige uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, rapporteret hos ≥ 1,0 % af personerne

◊ Uønskede hændelser rapporteret som alvorlige i kliniske studier af follikulært lymfom

+ Gælder kun for alvorlige bivirkninger

\* Udslæt omfatter PT med udslæt og makulopapuløst udslæt

\*\* Leukopeni omfatter PT leukopeni og et nedsat antal hvide blodlegemer

\*\*\* Lymfopeni omfatter PT lymfopeni og nedsat lymfocyttal

*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 reaktivering af herpes zoster og hepatitis B-virus | Ikke kendt Virusinfektioner, herunder reaktivering af herpes zoster og hepatitis B-virus |
| **Benigne, maligne og og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  | SjældenTumorlysesyndrom |
| **Immunsystemet** | Sjælden Anafylaktisk reaktion^Ikke kendtAfstødning af transplanterede solide organer | SjældenAnafylaktisk reaktion^ |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke kendtErhvervet hæmofili |  |
| **Det endokrine system** | AlmindeligHypertyroidisme |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ikke almindelig Pulmonal hypertension | Interstitiel pneumonitisSjælden Pulmonal hypertension |
| **Mave-tarmkanalen**  |  | Ikke kendtPankreatitis, gastrointestinalperforation (herunderdivertikulær og intestinal perforation samt tyktarmsperforation)^ |
| **Lever og galdeveje** | Ikke kendtAkut leversvigt^, toksisk hepatitis^, cytolytisk hepatitis^, kolestatisk hepatitis^, blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis^ | Ikke kendtAkut leversvigt^, hepatitis toksisk^ |
| **Hud og subkutane væv** |  | Ikke almindeligAngioødemSjældenStevens-Johnsons syndrom^,toksisk epidermal nekrolyse^Ikke kendtLeukocytoklastisk vaskulitis, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer^ |

^ 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*

* *Nyligt diagnosticeret myelomatose: 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 placebo-vedligeholdelsesbehandling (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. Febril neutropeni af grad 4 blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder i armene med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling og placebo-vedligeholdelsesbehandling 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).

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter ASCT er forbundet med en højere forekomst af grad 3- eller grad 4-trombocytopeni sammenlignet med placebo-vedligeholdelsesbehandling (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).

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, der får 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 %).

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

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

* *Nydiagnosticeret myelomatose hos 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 nydiagnosticerede patienter med myelomatose 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 febril neutropeni af grad 4 (1,7 % med MPR+R/MPR+p sammenlignet med 0,0 % med MPp+p).

Kombinationen af lenalidomid sammen med melphalan og prednison hos nydiagnosticerede patienter med myelomatose 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 %)).

* *Patienter med myelomatose, der har fået mindst en 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 febril neutropeni af grad 4 blev observeret sjældent (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).

* *Patienter med myelodysplastisk syndrom*

Hos patienter med myelodysplastiske syndromer er lenalidomid forbundet med en højere forekomst af grad 3- eller grad 4-neutropeni (74,6 % hos lenalidomidbehandlede patienter, sammenlignet med 14,9 % hos patienter på placebo i fase 3-studiet). Episoder af febril neutropeni af grad 3 eller 4 blev observeret (2,2 % af lenalidomidbehandlede patienter, sammenlignet med 0,0 % hos patienter på placebo). Lenalidomid er forbundet med en højere forekomst af grad 3- eller grad 4-trombocytopeni (37 % hos lenalidomidbehandlede patienter, sammenlignet med 1,5 % hos patienter på placebo i fase 3-studiet).

* *Patienter med mantelcellelymfom*

Hos patienter med mantelcellelymfom er lenalidomid forbundet med en højere forekomst af grad 3- og grad 4-neutropeni (43,7 % hos lenalidomidbehandlede patienter sammenlignet med 33,7 % i kontrolarmen i fase 2-studiet). Episoder af febril neutropeni af grad 3 eller 4 blev observeret hos 6,0 % i lenalidomidarmen sammenlignet med 2,4 % i kontrolarmen.

* *Patienter med follikulært lymfom*

Kombinationen af lenalidomid og rituximab ved follikulært lymfom er forbundet med en større forekomst af grad 3 eller grad 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, dosisreduktion og/eller støttebehandling med vækstfaktorer. Desuden blev febril neutropeni ikke hyppigt 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 grad 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 anvendelse af lenalidomid-monoterapi hos patienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom (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 svære hudreaktioner*

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, ved brug af lenalidomid. Der er i litteraturen rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid.

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

*Sekundær primær malignitet*

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

*Akut myeloid leukæmi*

* *Myelomatose*

Der er blevet observeret tilfælde af AML i kliniske studier af nydiagnosticeret myelomatose 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 nydiagnosticerede patienter med myelomatose, der tog lenalidomid i kombination med dexamethason, sammenlignet med thalidomid i kombination med melphalan og prednison.

* *Myelodysplastisk syndrom*

Baseline-variable, 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 kumulative risiko for progression til AML over to år var 13,8 % hos patienter med en isoleret Del (5q)-anomali, sammenlignet med 17,3 % hos patienter med Del (5q) og en ekstra cytogenetisk anomali, og 38,6 % hos patienter med en kompleks karyotype.

I en post-hoc-analyse af et klinisk studie med lenalidomid ved myelodysplastisk syndrom var den estimerede hyppighed for progression til AML over to år 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.

*Rhabdomyolyse*

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).

*Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom*

I studie MCL-002 oplevede ca. 10 % af lenalidomidbehandlede 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 en læsion, hvor den længste diameter er ≥ 7 cm) ved baseline kan være i risiko for TFR. I studie MCL-002 blev TLS rapporteret hos en patient i hver af de to behandlingsarme. I det understøttende studie, MCL-001, oplevede ca. 10 % af personerne TFR. Alle tilfælde blev rapporteret som 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 armen med lenalidomid/rituximab versus 1/148 (0,7 %) patienter i armen med placebo/rituximab. De fleste TFR'er (18 ud af 19) rapporteret i armen med lenalidomid/rituximab opstod i løbet af de første 2 behandlingscyklusser. En FL-patient i armen med lenalidomid/rituximab oplevede en grad 3-hændelse med TFR versus 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 armen med lenalidomid/rituximab 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

**4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik erfaring med håndtering af overdosering 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 overdosering tilrådes en understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, 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). Når lenalidomid er til stede, binder cereblon substratproteinerne Aiolos og Ikaros, som er lymfoide transkriptions­faktorer, og fører til deres ubiquitinering og efterfølgende nedbrydning med cytotoksiske og immunmodulerende virkninger som resultat.

Lenalidomid hæmmer specifikt proliferation og forstærker apoptose af bestemte hæmatopoietiske tumorceller (inklusive MM-plasmatumorceller, tumorceller ved follikulært lymfom 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 follikulære lymfomceller.

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 produktionen af proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF-α og IL-6).

Klinisk virkning og sikkerhed

Lenalidomids virkning og sikkerhed er blevet evalueret i seks fase 3-studier af nydiagnosticeret myelomatose, i to fase 3-studier af recidiverende refraktær myelomatose, ét fase 3-studie og ét fase 2- studie af myelodysplastisk syndrom og ét fase-2 af mantle celle lymfom og ét fase 3- og ét fase 3b-studie af iNHL som beskrevet nedenfor.

*Nydiagnosticeret myelomatose*

* *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 en gang daglig på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dage (øget til højst 15 mg en gang daglig 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 (OS). 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** |  |  |
| Mediana PFS-tid, måneder (95 % CI) b | **56,9** (41,9; 71,7) | **29,4** (20,7; 35,5) |
| HR [95 % CI]c; p-værdid | **0,61** (0,48; 0,76); <0,001 |
| **PFS2e** |  |  |
| Mediana PFS2-tid, måneder (95 % CI)b | **80,2** (63,3; 101,8) | **52,8** (41,3; 64,0) |
| HR [95 % CI] c; p-værdi d  | **0,61** (0,48; 0,78); <0,001 |
| **Samlet overlevelse** |  |  |
| Median a OS-tid, måneder (95 % CI) b | **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] c; p-værdi d | **0,61** (0,46; 0,81); <0,001 |
| **Opfølgning** |  |  |
| Median f (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;

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

b 95 % CI omkring medianen.

c Baseret på Cox proportionale risikomodel, der sammenligner risikofunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.

d P-værdien er baseret på den ikke-stratificerede log-rank-test af forskelle i Kaplan-Meier-kurverne for de indikerede behandlingsarme.

e Eksplorativt endepunkt (PFS2). Lenalidomid givet til patienter i placeboarmen, som skiftede over inden progressiv sygdom (PD) efter afblinding af studiet, blev ikke betragtet som andetvalgsbehandling.

f 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 mindst en 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 en gang daglig på dag 1-28 i gentagne 28-dages cyklusser og øget til højst 15 mg en gang daglig 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 patienter 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 versus 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 versus placebo. Den mediane samlede PFS2 var 69,9 måneder (95 % CI 58,1-80,0) i lenalidomid-armen versus 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 versus placebo. Den mediane samlede overlevelsestid var 105,9 måneder (95 % CI 88,8; NE) i lenalidomid-armen versus 88,1 måneder (95 % CI 80,7-108,4) i placeboarmen.

* *Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason hos patienter, som ikke er egnede til stamcelletransplantation*

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 en transplantation eller egnede til transplantation uden umiddelbare planer om at gennemgå en transplantation.

Patienterne i armen med lenalidomid, bortezomib og dexamethason (RVd) fik lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-14, intravenøst bortezomib 1,3 mg/m2 på dag 1, 4, 8 og 11 og dexamethason 20 mg/dag oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i gentagne 21-dages cyklusser i op til otte 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 af gentagne 28-dages cyklusser i op til seks 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 endepunkt for virkning 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 baselinekarakteristika for patienterne var velafbalancerede mellem armene.

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

Resultaterne for studiet, med data cut-off den 1. december 2016, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 69,0 måneder, vises i tabel 8. Der blev observeret en fordel, der favoriserede RVd, uansat egnetheden til en stamcelletransplantation.

**Tabel 8: Oversigt over samlede data for virkning**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Indledende behandling** |
| **RVd (3-ugers cyklusser × 8) (N = 263)** | **Rd (4-ugers cyklusser × 6)** **(N =** **260)** |
| **IRAC-vurderet PFS** |
| Mediana PFS-tid, måneder (95 % CI) b | **41,7** (33,1; 51,5) | **29,7** (24,2; 37,8) |
| HR [95 % CI]c, p-værdid | **0,76** (0,62; 0,94); 0,010 |
| **Samlet overlevelse (måneder)** |  |  |
| Mediana OS-tid, måneder (95 % CI)b | **89,1** (76,1; NE) | **67,2** (58,4; 90,8) |
| HR [95 % CI] c. p-værdi d  | **0,72** (0,56; 0,94); 0,013 |
| **Respons – n (%)** |  |  |
| Samlet respons: CR, VGPR eller PR | 199 (75,7) | 170(65,4) |
| ≥ VGPR | 153 (58,2) | 83 (31,9) |
| **Opfølgning (måneder)** |  |  |
| Median c (min., maks.): alle overlevende patienter | 61,6 (0,2; 99,4) | 59,4 (0,4; 99,1) |

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

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

b Tosidet 95 % CI omkring mediantiden.

c Baseret på ustratificeret Cox-proportional hazards-model, der sammenlignede hazardfunktioner forbundet med behandlingsarmene (RVd:Rd).

d P-værdien er baseret på en ustratificeret log-rank-test. e Median opfølgning blev beregnet fra randomiseringsdatoen.

Dato for data cut-off = 1. dec. 2016.

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

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

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret fase III-multicenterstudie med åben behandling og tre arme (MM-020) hos patienter, der var mindst 65 år eller ældre eller, hvis de var yngre end 65, ikke var kandidater til stamcelletransplantation, da de afslog at gennemgå en stamcelletransplantation, eller stamcelletransplantationen 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 atten 28-dages cyklusser [72 uger, arm Rd18]) med melphalan, prednison og thalidomid (MPT) i maksimalt tolv 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 versus > 75 år), stadie (ISS-stadie I og II versus stadie III) og land.

Patienterne i Rd- og Rd18-armene tog lenalidomid 25 mg en gang daglig på dag 1 til 21 i 28-dages cyklusser, i henhold til protokollens arm. Dexamethason 40 mg blev doseret en gang daglig 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 en gang daglig 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 baselinekarakteristika for patienterne var velafbalancerede i alle 3 arme. Generelt havde studiepersonerne sygdom på et fremskredent stadie: Ud af hele studiepopulationen havde 41 % ISS-stadie 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 afskæringsdato, 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** | **Rd18** | **MPT** |
|  | **(N= 535)** | **(N= 541)** | **(N= 547)** |
| **Investigatorvurderet PFS - (måneder)** |  |  |  |
| Mediana PFS-tid, måneder (95 % CI)b | 26,0 (20,7; 29,7) | 21,0 (19,7; 22,4) | 21,9 (19,8; 23,9) |
| HR [95 % CI]c; p-værdid |  |  |  |
|  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 |
| **PFS2e - (måneder)** |  |  |  |
| Mediana PFS2-tid, måneder (95 % CI)b | 42,9 (38,1; 47,4) | 40,0 (36,2; 44,2) | 35,0 (30,4; 37,8) |
| HR [95 % CI]c; p-værdid |  |  |  |
|  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 |
| **Samlet overlevelse (måneder)** |  |  |  |
| Mediana OS-tid, måneder (95 % CI)b | 58,9 (56,0; NE) | 56,7 (50,1; NE) | 48,5 (44,2; 52,0) |
| HR [95 % CI]c; p-værdid |  |  |  |
|  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) |  |  |  |
| Medianf (min.; maks.): alle patienter | 40,8 (0,0; 65,9) | 40,1 (0,4; 65,7) | 38,7 (0,0; 64,2) |
| **Myelom-respons**g **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)**h |  |  |  |  |
| Mediana (95 % CI)b | 35,0 (27,9; 43,4) | 22,1 (20,3; 24,0) | 22,3 (20,2; 24,9) |

AMT = antimyelom-behandling, CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, d = lavdosis-dexamethason, HR = hazard ratio, IMWG = International Myeloma Working Group, IRAC = Independent Response Adjudication Committee, 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, SE = standardfejl, T = thalidomid, VGPR = meget godt delvist respons, vs. = versus.

1. Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.
2. 95 % CI omkring medianen.
3. Baseret på Cox proportionale risikomodel, 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-kurverne 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), dataafskæring = 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 randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-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 ved randomisering i forhold til alder ved randomisering (≤ 75 vs. > 75 år) og stadie (ISS; stadie I og II vs. stadie III).

Dette studie undersøgte anvendelsen af kombinationsbehandling med MPR (melphalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 til 4 i gentagne 28-dages cyklusser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 til 4 i gentagne 28-dages cyklusser og lenalidomid 10 mg/dag oralt på dag 1 til 21 i 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 til 21 i 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 baselinekarakteristika for patienterne var velafbalancerede i alle 3 arme. Især havde ca. 50 % af de patienter, der indgik i hver arm, de følgende karakteristika: ISS-stadie 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 afskæringsdato 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** |  | **MPR+p** |  | **MPp +p** |
|  | **(N= 152)** |  | **(N= 153)** |  | **(N= 154)** |
| **Investigatorvurderet PFS - (måneder)** |  |  |  |  |  |
| Mediana 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)** ¤ |  |  |  |  |  |
| Mediana 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 |
| **Samlet overlevelse (måneder)** |  |  |  |  |  |
| Mediana 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) |
| **Investigatorvurderet myelom-respons** |  |  |  |  |  |
| **n (%)** |  |  |  |  |  |
| CR | 30 (19,7) |  | 17 (11,1) |  | 9 (5,8) |
| PR | 90 (59,2) |  | 99 ( 64,7) |  | 75 (48,7) |
| Stabil sygdom (stable disease, 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) |
| **Investigatorvurderet varighed af** |  |  |  |  |  |
| **respons (CR+PR) - (måneder)** |  |  |  |  |  |
| Mediana (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 rate, M = melphalan, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, p = placebo, P = prednison,

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

ª Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

¤ PFS2 (et eksploratorisk endepunkt) blev for alle patienter (ITT) defineret som tiden fra randomisering til start på tredjevalgs-antimyelombehandlingen (antimyeloma therapy, AMT) eller dødsfald for alle randomiserede patienter.

*Understøttende studier af nydiagnosticeret myelomatose*

Et randomiseret fase 3-multicenterstudie med åben behandling (ECOG E4A03) blev udført hos 445 patienter med nydiagnosticeret myelomatose. 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 til 21, cyklus på 28 dage plus dexamethason 40 mg/dag på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 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 til 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 en 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 patientpopulationen med nydiagnosticeret myelomatose, 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 en tidligere behandling*

Effekten og sikkerheden af lenalidomid blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo- og parallel-gruppe-kontrollerede fase III-multicenterstudier (MM-009 og MM-010). I disse studier blev behandling med lenalidomid plus dexamethason sammenlignet med behandling med dexamethason alene hos patienter med multipelt myelom, 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, en gang daglig på dag 1 til 21 og en tilsvarende placebokapsel en gang daglig på dag 22 til 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 en gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 i hver 28-dages cyklus i de første 4 cyklusser af behandlingen. Dosis af dexamethason blev reduceret til 40 mg oralt, en gang daglig på dag 1 til 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 var de demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved baseline sammenlignelige 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)-performancestatus var næsten ens for begge grupper, hvilket også gjaldt for antallet og typen af tidligere behandlinger.

Forud planlagte interimanalyser 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). Frekvenserne for komplet respons og samlet respons i len/dex-armen var 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 9 giver en oversigt over de poolede resultater af opfølgningsanalyserne af effekten i 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 den mediane 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; maks.: 254,9) for len/dex og 23,1 uger (min.: 0,3; maks.: 238,1) for placebo/dex. Frekvenserne for komplet 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 versus 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** | **placebo/dex** |  |
|  | **(N=353)** | **(N=351)** |  |
| **Tid til hændelse** |  |  | **HR[95 % konfidensinterval],** |
|  |  |  | **p-værdi a** |
| Tid til progression | 60,1 [44,3; 73,1] | 20,1 [17,7; 20,3]  | 0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001 |
| Median [95 %- konfidensinterval], uger |  |  |  |
|  |  |  |  |
| Progressionsfri overlevelse | 48,1 [36,4; 62,1] | 20,0 [16,1; 20,1] | 0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001 |
| Median [95 %- konfidensinterval], uger |  |  |  |
| Samlet overlevelse | 164,3 [145,1; 192,6] | 136,4 [113,1;161,7] | 0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045 |
| Median [95 %- konfidensinterval], uger |  |  |  |
| 1-års samlet overlevelse | 82 % | 75 % |  |
|  |  |  |  |
| **Responsfrekvens** |  |  | **Odds ratio [95 %-konfidensinterval], p-værdib** |
| Samlet respons [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 |
| Komplet respons (n, %) | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [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.

*Myelodysplastisk syndrom*

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

Resultaterne nedenfor repræsenterer *intention-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 til 52 uger og open-label op til i alt 156 uger). Patienterne, som ikke havde evidens for mindst et mindre erytroid respons efter 16 uger, ville få stoppet behandlingen, patienter, som havde evidens for mindst et 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 myelodysplastisk syndrom.

**Tabel 12. Oversigt over resultater for virkning – studie MDS-004 (dobbeltblind fase) og MDS- 003 intention-to-treat-populationen**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **MDS-004 N = 205** | **MDS-003 N = 148** |
| **10 mg†****N = 69** | **5 mg††****N = 69** | **Placebo\* N = 67** | **10 mg****N = 148** |
| Transfusionsuafhængighed(≥ 182 dage) # | 38 (55,1 %) | 24 (34,8 %) | 4 (6,0 %) | 86 (58,1 %) |
| Transfusionsuafhængighed (≥ 56 dage) # | 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) | NR∞ | NR | NR | 114,4 |
| Median stigning i Hgb, g/dl (mmol/l) | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

† Personer i behandling med lenalidomid 10 mg i 21 dage af 28-dages cyklusser

†† Personer i behandling med lenalidomid 5 mg i 28 dage af 28-dages cyklusser

* Hovedparten af patienterne på placebo seponerede den dobbeltblinde behandling grundet manglende virkning efter 16 ugers behandling, før de indgik i den åbne fase

#Forbundet med en stigning i Hgb på ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l)

∞ Ikke nået (Not Reached) (dvs. medianen blev ikke nået)

I MDS-004 opnåede en signifikant større andel af patienterne med myelodysplastisk syndrom 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 akut myeloid leukæmi. 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 (3,5 mmol/l). 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.

*Mantle celle lymfom*

Lenalidomids virkning og sikkerhed blev evalueret hos patienter med mantle celle lymfom i et randomiseret, åbent fase 2-multicenterstudie *versus* investigators valg af enkeltstof hos patienter, som var refraktære over for deres sidste behandlingsregime, eller som havde recidiveret en til tre gange (studie MCL-002).

Patienter i alderen 18 år og derover med histologisk verificeret mantle celle lymfom 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 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 (D1 til D21) 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 patient populationer havde en medianalder på 68,5 år og samme forhold mellem mænd og kvinder.

ECOG-performancestatus 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 *intention-to-treat* (ITT)-populationen blev vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (*independent review committee*, IRC) og ses i tabel 13 nedenfor.

**Tabel 13. Resumé af virkningsresultaterne - studie MCL-002, *intention-to-treat*-population**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Lenalidomidarm** | **Kontrolarm** |
| N = 170 | N = 84 |
| **PFS****PFS, median**a [95 % CI]b (uger) | 37,6 [24,0; 52,6] | 22,7 [15,9; 30,1] |
| **Sekventiel HR** [95 % CI]e | 0,61 [0,44; 0,84] |
| Sekventiel log-rank-test, p-værdie | 0,004 |
| **Respons**a, n (%) |  |  |
| Fuldstændigt respons (CR) | 8 (4,7) | 0 (0,0) |
| Delvist respons (PR) | 60 (35,3) | 9 (10,7) |
| Stabil sygdom (SD)b | 50 (29,4) | 44 (52,4) |
| Progressiv sygdom (PD) | 34 (20,0) | 26 (31,0) |
| Ikke udført/mangler**ORR (CR, CRu, PR)**, n (%) [95 % CI]c | 18 (10,6) | 5 (6,0) |
| 68 (40,0) [32,58; 47,78] | 9 (10,7)d [5,02; 19,37] |
| p-værdie | < 0,001 |  |
| **CRR (CR, CRu)**, n (%) [95 % CI]c | 8 (4,7) [2,05; 9,06] | 0 (0,0) [95,70; 100,00] |
| p-værdie | 0,043 |
| **Responsvarighed, median**a [95 % CI] (uger) | 69,6 [41,1; 86,7] | 45,1 [36,3; 80,9] |
| **Samlet overlevelse** |  |  |
| **HR** [95 % CI]c | 0,89 [0,62; 1,28] |  |
| Log-rank-test, p-værdi | 0,520 |  |
|  |  |
|  |  |

CI = konfidensinterval, CRR = rate for fuldstændigt respons, CR = fuldstændigt respons, CRu = fuldstændigt respons ikke bekræftet, DMC = *Data Monitoring Committee*, ITT = *intention-to-treat*, HR = *hazard* ratio, KM = Kaplan-Meier, MIPI = *Mantle Cell Lymphoma*

*International Prognostic Index*, NA = ikke relevant, ORR = samlet responsrate, PD = progressiv sygdom, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvist respons, SCT = stamcelletransplantation, SD: stabil sygdom, SE = standardfejl.

a Medianen er baseret på KM-estimatet.

b Intervallet blev beregnet som 95 % CI'er omkring den mediane overlevelsestid.

c Ved beregning af gennemsnit og median er anvendt univariat statistik uden justering for censurering.

d Stratifikationsvariable 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 SCT (ja eller nej) og MIPI ved *baseline* (lav, intermediær og høj risiko).

e 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 long-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).

*Follikulært lymfom*

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomids virkning og sikkerhed i kombination med rituximab versus rituximab plus placebo blev evalueret hos patienter med recidiveret/refraktært iNHL, herunder FL, i et fase 3, 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 én tidligere systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

Lenalidomid blev administreret oralt 20 mg én 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 positronsemissionstomografi (PET).

Studiets sekundære formål var at sammenligne sikkerheden af lenalidomid i kombination med rituximab versus rituximab plus placebo. Yderligere sekundære formål var at sammenligne virkningen af rituximab plus lenalidomid versus 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) |
| **Progressiosfri overlevelse (PFS) (EMA-censureringsregler)** |
| Median PFS a (95 % CI) (måneder) | 39,4(25,1; NE) | 13,8(11,2; 16,0) |
| HR [95 % CI] | 0,40 (0,29; 0,55)b |
| p-værdi | < 0,0001c |
| **Objektivt responsd (CR +PR), n (%)**(IRC, 2007 IWGRC)95 % CI**f** | 118 (80,3)(72,9; 86,4) | 82 (55,4)(47,0; 63,6) |
| **Fuldstændigt responsd, n (%)**(IRC, 2007 IWGRC)95 % CI**f** | 51 (34,7)(27,0; 43,0) | 29 (19,6)(13,5; 26,9) |
| **Varighed af responsd (median) (måneder)**95 % CI a | 36,6(24,9; NE) | 15,5(11,2; 25,0) |
| **Samlet overlevelsed,e (OS)** |
| OS-rate efter 5 år, n (%)95 % CI | 126 (85,9) (78,6; 90,9) | 114 (77,0) (68,9; 83,3)  |
| HR [95 % CI] | 0,49 (0,28; 0,85)b  |
| **Opfølgning** |  |  |
| Median varighed af opfølgning (min; maks) (måneder) | 67,81(0,5; 89,3) | 65,72(0,6; 90,9) |

ª Medianestimat fra Kaplan-Meier-analyse

b Hazard ratio og dets konfidensinterval blev estimeret fra ustratificeret Cox proportional hazard-model.

c P-værdi fra log-rank-test

d Sekundære og udforskende endepunkter er ikke α-kontrollerede

e Med en median opfølgning på 66,14 måneder var der 19 dødsfald i R2-armen og 38 dødsfald i kontrolarmen.

f 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 én 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=187a | Rituximab Refraktær:JaN=77 | Rituximab Refraktær:NejN=110 | I altN=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 DoRb≥ 6 måneder (95 % CI)c** | **93,0(85,1; 96,8)** | **90,4(73,0; 96,8)** | **94,5(83,9; 98,2)** | **94,3(85,5; 97,9)** | **96,0(74,8; 99,4)** | **93,5(81,0; 97,9)** |
| **% personer med DoRb≥ 12 måneder (95 % CI)c** | **79,1(67,4; 87,0)** | **73,3(51,2; 86,6)** | **82,4(67,5; 90,9)** | **79,5(65,5; 88,3)** | **73,9(43,0; 89,8)** | **81,7(64,8; 91,0)** |

CI = konfidensinterval, DOR = varighed af respons (duration of response), FL = follikulært lymfom

a Primær analysepopulation for dette studie er den induktionsvirkningsevaluerbare (induction efficacy evaluable, IEE)-population

b 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.

c 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 dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med lenalidomid i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose (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(-) og R(+). Lenalidomid produceres som en racemisk blanding. Lenalidomid er generelt mere opløselig i organiske opløsningsmidler, men udviser den største opløselighed i 0,1N 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 versus tid 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 versus tid og 50 % reduktion af plasma-Cmax. I de primære registreringsstudier af myelomatose og myelodysplastisk syndrom, 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 MM-, MDS- og MCL-patienter

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 CYP-enzymer, hvilket indikerer, at administration af lenalidomid sammen med lægemidler, som hæmmer CYP-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, multidrug and 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 galdesalteksportpumpe (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. Hydroxy-lenalidomid 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, myelodysplastisk syndrom eller mantle celle lymfom.

Ældre

Der er ikke udført specifikke kliniske studier til evaluering af lenalidomids farmakokinetik hos ældre. Populationsfarmakokinetiske analyser omfattede patienter i alderen fra 39 til 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 lenalidomid-clearance 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 omfattede 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 mellem 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 (MM, 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 > 2000 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, lymfe- 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.

Mutagenicitetsstudier *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

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

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

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

Trykfarve

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

OPA/Al/PVC/Al-kalenderblister

OPA/Al/PVC/Al perforerede enkeltdosisblister

OPA/Al/PVC/Al perforerede enkeltdosisblister med kalendermærkning

Pakningsstørrelser:

OPA/Al/PVC/Al-blister: boks indeholdende 7, 14, 21, 28 og 42 hårde kapsler.

OPA/Al/PVC/Al-kalenderblister: boks indeholdende 7, 14, 21, 28 og 42 kapsler i 1, 2, 3, 4 og 6 kalenderblister, hver med 7 hårde kapsler.

OPA/Al/PVC/Al perforerede enkeltdosisblister: boks indeholdende 7×1, 14×1, 21×1, 28×1 hårde kapsler.

OPA/Al/PVC/Al perforerede enkeltdosisblister med kalendermærkning: boks indeholdende 7×1, 14×1, 21×1, 28×1 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.

-

Sundhedspersonale og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide, eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg: 59718

5 mg: 59719

7,5 mg: 59720

10 mg: 59721

15 mg: 59722

20 mg: 59723

25 mg: 59724

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. januar 2025