

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 5 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 10 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 15 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 20 mg harde kapsler
Lenalidomide Sandoz 25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg: hver kapsel inneholder 2,5 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 5 mg: hver kapsel inneholder 5 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg: hver kapsel inneholder 7,5 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 10 mg: hver kapsel inneholder 10 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 15 mg: hver kapsel inneholder 15 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 20 mg: hver kapsel inneholder 20 mg lenalidomid.
Lenalidomide Sandoz 25 mg: hver kapsel inneholder 25 mg lenalidomid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg: hver kapsel inneholder 33,2 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 5 mg: hver kapsel inneholder 66,4 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg: hver kapsel inneholder 99,7 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 10 mg: hver kapsel inneholder 132,9 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 15 mg: hver kapsel inneholder 199,3 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 20 mg: hver kapsel inneholder 265,8 mg laktose.
Lenalidomide Sandoz 25 mg: hver kapsel inneholder 332,2 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hvit bunn og ugjennomsiktig, grønn til lysegrønn topp. Kapselen er omtrent 14,3 mm lang og merket med «L9NL» og «2.5».

Lenalidomide Sandoz 5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hvit bunn og ugjennomsiktig, hvit topp. Kapselen er omtrent 18,0 mm lang og merket med «L9NL» og «5».

Lenalidomide Sandoz 7,5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hvit bunn og ugjennomsiktig, gul topp. Kapselen er omtrent 18,0 mm lang og merket med «L9NL» og «7.5».

Lenalidomide Sandoz 10 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, gul bunn og ugjennomsiktig, grønn til lysegrønn topp. Kapselen er omtrent 21,7 mm lang og merket med «L9NL» og «10».

Lenalidomide Sandoz 15 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hvit bunn og ugjennomsiktig, blå til lyseblå topp. Kapselen er omtrent 21,7 mm lang og merket med «L9NL» og «15».

Lenalidomide Sandoz 20 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, blå til lyseblå bunn og ugjennomsiktig grønn til lysegrønn topp. Kapselen er omtrent 21,7 mm lang og merket med «L9NL» og «20».

Lenalidomide Sandoz 25 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hvit bunn og ugjennomsiktig, hvit topp. Kapselen er omtrent 21,7 mm lang og merket med «L9NL» og «25».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelomatose

Lenalidomide Sandoz som monoterapi er indisert til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Lenalidomide Sandoz som kombinasjonsbehandling med deksametason, eller bortezomib og deksametason, eller melfalan og prednison (se pkt. 4.2) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Lenalidomide Sandoz i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling.

Myelodysplastisk syndrom

Lenalidomide Sandoz som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med transfusjonsavhengig anemi grunnet lav- eller intermedier-1-risiko myelodysplastisk syndrom forbundet med et isolert cytogenetisk 5q-delesjonsavvik, når andre behandlingsalternativer er utilstrekkelige eller uaktuelle.

Mantelcellelymfom

Lenalidomide Sandoz som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakefall eller refraktært mantelcellelymfom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Follikulært lymfom

Lenalidomide Sandoz i kombinasjon med rituksimab (anti-CD20-antistoff) er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere behandlet follikulært lymfom (grad 1–3a).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lenalidomide Sandoz skal overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av kreftbehandling.

For alle indikasjoner beskrevet nedenfor:

- Dosen modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater (se pkt. 4.4).

- Det anbefales å foreta dosejusteringer, under behandling og gjenoppstart av behandling, for å håndtere trombocytopeni eller nøytropeni grad 3 eller 4 eller annen toksisitet grad 3 eller 4 som antas å henge sammen med lenalidomid.
- Ved nøytropeni skal bruk av vekstfaktorer under behandlingen av pasienten vurderes.
- Dersom det har gått mindre enn 12 timer siden en dose ble glemt, kan pasienten ta dosen. Dersom det har gått mer enn 12 timer siden det vanlige tidspunktet for dosen, skal pasienten ikke ta dosen, men i stedet ta neste dose til vanlig tid neste dag.

Dosering

Nydiagnostisert myelomatose (NDMM)

Lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til sykdomsprogresjon hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Behandling med Lenalidomid må ikke startes hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller blodplattetallet er $< 50 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose av deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser. Pasientene kan fortsette behandling med lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse.

- *Trinn for å redusere dose*

	Lenalidomid ^a	Deksametason ^a
Startdose	25 mg	40 mg
Dosenivå -1	20 mg	20 mg
Dosenivå -2	15 mg	12 mg
Dosenivå -3	10 mg	8 mg
Dosenivå -4	5 mg	4 mg
Dosenivå -5	2,5 mg	Ikke relevant

^a Dosereduksjon for begge legemidler kan foretas uavhengig

- *Trombocytopeni*

Når blodplattetall	Anbefalt forløp
faller til $< 25 \times 10^9/l$	Stopp lenalidomiddoseringen i resten av syklusen ^a
igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Reduser med ett dosenivå når dosering gjenopptas i neste syklus

^a Dersom dosebegrensende toksisitet (DLT) oppstår på $>$ dag 15 i en syklus, skal lenalidomiddoseringen avbrytes i minst resten av den aktuelle 28-dagers syklusen.

- *Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$ når nøytropeni er den eneste toksisitet som observeres	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig

For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig.
---	---

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) og opprettholde dosenivået av lenalidomid.

Ved hematologisk toksisitet kan lenalidomiddosen introduseres igjen til neste høyere dosenivå (opp til startdosen) ved bedring i benmargsfunksjon (ingen hematologisk toksisitet ved minst 2 påfølgende sykluser: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ med et blodplatetall $\geq 100 \times 10^9/l$ ved oppstart av en ny syklus).

Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason etterfulgt av lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Innledende behandling: Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason skal ikke startes hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller blodplatetallet er $< 50 \times 10^9/l$.

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig (på dag 1 til 14 av hver 21-dagers syklus i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Bortezomib skal administreres ved subkutan injeksjon ($1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate) to ganger i uken på dag 1, 4, 8 og 11 av hver 21-dagers syklus. For ytterligere informasjon om dose, doseringsplan og dosejustering for legemidler som administreres sammen med lenalidomid, se pkt. 5.1 og gjeldende preparatomtaler.

Opptil åtte 21-dagers behandlingssykluser (24 uker med innledende behandling) anbefales.

Videre behandling: Lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til progresjon

Fortsett med lenalidomid 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser i kombinasjon med deksametason. Behandlingen skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

- *Trinn for å redusere dose*

	Lenalidomid ^a
Startdose	25 mg
Dosenivå -1	20 mg
Dosenivå -2	15 mg
Dosenivå -3	10 mg
Dosenivå -4	5 mg
Dosenivå -5	2,5 mg

^a Dosereduksjon for alle legemidler kan foretas uavhengig

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
faller til $< 30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

- *Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$ når nøytropeni er den eneste toksisitet som observeres	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig.

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og opprettholde dosenivået av lenalidomid.

Lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Lenalidomidbehandlingen skal ikke startes hvis ANC er $< 1,5 \times 10^9/l$, og/eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 10 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser i inntil 9 sykluser, melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser. Pasienter som fullfører 9 sykluser eller ikke er i stand til å fullføre kombinasjonsbehandlingen på grunn av intoleranse, behandles med lenalidomid monoterapi som følger: 10 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser gitt frem til sykdomsprogresjon.

- *Trinn for å redusere dose*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Startdose	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dosenivå -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dosenivå -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dosenivå -3	2,5 mg	Ikke relevant	0,25 mg/kg

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, legges granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) til og dosenivået av lenalidomid opprettholdes.

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
første gang faller til $< 25 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 25 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid og melfalan på dosenivå -1
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2 eller -3) én gang daglig.

- *Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/l$ ^a	Avbryt behandlingen med lenalidomid

igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når nøytropeni er den eneste toksisitet som observeres	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig.

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) og opprettholde dosenivået av lenalidomid.

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos pasienter som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid skal startes etter adekvat hematologisk bedring etter ASCT hos pasienter uten tegn til progresjon. Lenalidomidbehandlingen skal ikke startes hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 10 mg oralt én gang daglig kontinuerlig (på dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser) gitt frem til sykdomsprogresjon eller intoleranse. Etter 3 sykluser med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid kan dosen økes til 15 mg oralt én gang daglig hvis dette tolereres.

• *Trinn for å redusere dose*

	Startdose (10 mg)	Hvis dosen økes (15 mg) ^a
Dosenivå -1	5 mg	10 mg
Dosenivå -2	5 mg (dag 1–21 hver 28. dag)	5 mg
Dosenivå -3	Ikke relevant	5 mg (dag 1–21 hver 28. dag)
Ikke gi doser under 5 mg (dag 1–21 hver 28. dag)		

^a Etter 3 sykluser med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid kan dosen økes til 15 mg oralt én gang daglig hvis dette tolereres.

• *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
faller til $< 30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

• *Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig

For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig.
---	---

^a Dersom nøyтроpeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) og opprettholde dosenivået av lenalidomid.

Myelomatose med minst én tidligere behandling

Lenalidomidbehandlingen skal ikke startes hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/l$ eller, avhengig av benmargsinfiltrasjonen av plasmaceller, blodplatetallet er $< 30 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 av hver 28-dagers syklus i de første 4 syklusene av behandlingen og deretter 40 mg én gang daglig på dag 1 til 4 hver 28. dag.

Foreskrivende leger bør overveie nøye hvilken deksametasondose som skal brukes, basert på pasientens tilstand og sykdomsstatus.

• Trinn for å redusere dose

Startdose	25 mg
Dosenivå -1	15 mg
Dosenivå -2	10 mg
Dosenivå -3	5 mg

• Trombocytopeni

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
første gang faller til $< 30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2 eller -3) én gang daglig. Ikke dosér under 5 mg én gang daglig.

• Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøyтроpeni

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når nøyтроpeni er den eneste toksisitet som observeres	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøyтроpeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3) én gang daglig. Ikke dosér under 5 mg én gang daglig.

^a Dersom nøyтроpeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til granulocytstolonistimulerende faktor (G-CSF) og opprettholde dosenivået av lenalidomid.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er $< 0,5 \times 10^9/l$ og/eller blodplatetallet er $< 25 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 10 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser.

- *Trinn for å redusere dose*

Startdose	10 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -1	5 mg én gang daglig på dag 1 til 28 hver 28. dag
Dosenivå -2	2,5 mg én gang daglig på dag 1 til 28 hver 28. dag
Dosenivå -3	2,5 mg annenhver dag på dag 1 til 28 hver 28. dag

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
faller til $< 25 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
igjen stiger til $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ ved minst 2 anledninger i ≥ 7 dager eller når blodplatetallet når som helst stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3)

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp
faller til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3)

Seponering av lenalidomid

Pasienter uten tegn til erytroidrespons etter 4 måneders innledende behandling, vist ved minst 50 % reduksjon av transfusjonsbehov, eller 1 g/dl økning i hemoglobin dersom de ikke får transfusjon, bør seponere behandling med lenalidomid.

Mantelcellelymfom (MCL)

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser.

- *Trinn for å redusere dose*

Startdose	25 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -1	20 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -2	15 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -3	10 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -4	5 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag
Dosenivå -5	2,5 mg én gang daglig på dag 1 til 21 hver 28. dag ¹ 5 mg én gang annenhver dag 1 til 21 hver 28. dag

¹ - I land hvor 2,5 mg kapsel er tilgjengelig.

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
faller til $< 50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag

igjen stiger til $\geq 60 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under $50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
igjen stiger til $\geq 60 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2, -3, -4 eller -5). Ikke dosér under dosenivå -5

- *Absolutt nøytrofittall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp
faller til $< 1 \times 10^9/l$ i minst 7 dager eller faller til $< 1 \times 10^9/l$ forbundet med feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller faller til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under $1 \times 10^9/l$ i minst 7 dager eller fall til $< 1 \times 10^9/l$ forbundet med feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller fall til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2, -3, -4, -5) Ikke dosér under dosenivå -5

Follikulært lymfom (FL)

Lenalidomidbehandling skal ikke startes hvis ANC er $< 1 \times 10^9/l$, og/eller trombocytall er $< 50 \times 10^9/l$, med mindre det er sekundært til lymfominfiltrasjon i benmargen.

Anbefalt dose

Anbefalt startdose av lenalidomid er 20 mg oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser, i opptil 12 behandlingssykluser. Anbefalt startdose av rituksimab er 375 mg/m² intravenøst (i.v.) hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og dag 1 i hver 28-dagers syklus for syklus 2 til og med 5.

- *Trinn for å redusere dose*

Startdose	20 mg én gang daglig på dag 1 til 21, hver 28. dag
Dosenivå -1	15 mg én gang daglig på dag 1 til 21, hver 28. dag
Dosenivå -2	10 mg én gang daglig på dag 1 til 21, hver 28. dag
Dosenivå -3	5 mg én gang daglig på dag 1 til 21, hver 28. dag

For informasjon om dosejustering grunnet toksisitet med rituksimab, se preparatomtalen for rituksimab.

- *Trombocytopeni*

Når blodplattetall	Anbefalt forløp
faller til $< 50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under $50 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag

igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2, -3). Ikke dosér under -3.
--	---

• *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
faller $< 1,0 \times 10^9/l$ i minst 7 dager eller faller til $< 1,0 \times 10^9/l$ med assosiert feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller faller til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under $1,0 \times 10^9/l$ i minst 7 dager eller faller til $< 1,0 \times 10^9/l$ med assosiert feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller faller til $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
igjen stiger til $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2, -3). Ikke doser under dosenivå -3

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til G-CSF

Mantelcellelymfom (MCL) eller follikulært lymfom (FL)

Tumorlysesyndrom (TLS)

Alle pasienter skal få TLS-profylakse (allopurinol, rasburikase eller tilsvarende i henhold til retningslinjer) og hydreres godt (oralt) i den første uken av den første syklusen, eller i en lengre periode hvis det er klinisk indisert. For å overvåke for TLS skal et blodkjemipanel innhentes for pasientene ukentlig i løpet av den første syklusen og som klinisk indisert.

Behandling med lenalidomid kan fortsettes (vedlikeholdsdose) hos pasienter med lab-TLS eller klinisk TLS grad 1, eller legen kan redusere dosen ett nivå og fortsette behandling med lenalidomid, etter eget skjønn. Omfattende intravenøs hydrering og egnet medisinsk behandling skal iverksettes i henhold til lokal standardbehandling, til elektrolyttverdiene er normalisert. Rasburikasebehandling kan være nødvendig for å redusere hyperurikemi.

Sykehusinnleggelse skjer etter legens skjønn.

Hos pasienter med klinisk TLS grad 2 til 4 skal man avbryte lenalidomidbehandling og hente inn et blodkjemipanel ukentlig eller som klinisk indisert. Omfattende intravenøs hydrering og egnet medisinsk behandling skal iverksettes i henhold til standardbehandling, til elektrolyttverdiene er normalisert.

Rasburikasebehandling og sykehusinnleggelse skjer etter legens skjønn. Når TLS reduseres til grad 0, skal lenalidomid gjenopptas på neste lavere dosenivå etter legens skjønn (se pkt. 4.4).

Tumor flare-reaksjon

Etter legens skjønn kan behandlingen med lenalidomid fortsette hos pasienter med tumor flare-reaksjon (TFR) grad 1 eller 2 uten avbrudd eller dosejustering. Etter legens skjønn kan behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), korttidsvirkende kortikosteroider og/eller opioidanalgetika bli administrert. Hos pasienter med TFR grad 3 eller 4 skal behandlingen med lenalidomid tilbakeholdes og behandling med NSAID, kortikosteroider og/eller narkotiske analgetika initieres. Når TFR faller til $\leq$ grad 1, gjenopptas lenalidomidbehandling ved samme dosenivå i resten av syklusen. Pasientene kan behandles for symptomene i henhold til retningslinjene for behandling av TFR grad 1 og 2 (se pkt. 4.4).

Alle indikasjoner

Ved annen toksisitet grad 3 eller 4 som antas å være relatert til lenalidomid, skal behandlingen avbrytes og først gjenopptas på neste lavere dosenivå når toksisiteten er redusert til $\leq$ grad 2 basert på legens vurdering.

Avbrudd eller seponering av behandling med lenalidomid bør vurderes ved hudutslett grad 2 eller 3. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaksjon, utslett grad 4, eksfoliativt eller bulløst utslett eller mistanke om Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og bør ikke gjenopptas etter seponering som følge av disse reaksjonene.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Av sikkerhetshensyn skal Lenalidomid Sandoz ikke brukes til barn og ungdom fra fødsel opp til 18 år (se pkt. 5.1).

Eldre

For tiden tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2. Lenalidomid har vært brukt i kliniske studier hos pasienter med myelomatose opp til 91 år, hos pasienter med myelodysplastisk syndrom opp til 95 år og hos pasienter med mantelcellelymfom opp til 88 år (se pkt. 5.1).

Fordi det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, må det utvises forsiktighet ved valg av dosering, og nyrefunksjonen bør overvåkes.

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt*

Pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er 75 år eller eldre, skal undersøkes nøye før behandling vurderes (se pkt. 4.4).

For pasienter over 75 år som behandles med lenalidomid i kombinasjon med deksametason, er startdosen av deksametason 20 mg én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers behandlingssyklus.

Det foreslås ingen dosejustering hos pasienter over 75 år som behandles med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison.

Hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som var 75 år eller eldre og fikk lenalidomid, var det høyere forekomst av alvorlige bivirkninger og bivirkninger som medførte seponering av behandlingen.

Kombinasjonsbehandling med lenalidomid ble dårligere tolerert hos pasienter over 75 år med nydiagnostisert myelomatose sammenlignet med den yngre populasjonen. Disse pasientene seponerte i høyere grad på grunn av intoleranse (bivirkninger grad 3 eller 4 og alvorlige bivirkninger) sammenlignet med pasienter < 75 år.

- *Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling*

Prosentandelen av pasientene med myelomatose som var 65 år eller eldre, var ikke signifikant forskjellig i gruppene med lenalidomid/deksametason og placebo/deksametason. Det ble ikke observert noen generell forskjell med tanke på sikkerhet og effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter, men det kan ikke utelukkes at eldre er mer disponerte.

- *Myelodysplastisk syndrom*

Hos pasienter med myelodysplastisk syndrom som ble behandlet med lenalidomid, ble det ikke observert noen generell forskjell med tanke på sikkerhet og effekt mellom pasienter over 65 år og yngre pasienter.

- *Mantelcellelymfom*

Hos pasienter med mantelcellelymfom som ble behandlet med lenalidomid, ble det ikke observert noen generell forskjell med tanke på sikkerhet og effekt hos pasienter som var 65 år eller mer, sammenlignet med pasienter under 65 år.

- *Follikulært lymfom*

Hos pasienter med follikulært lymfom som ble behandlet med lenalidomid i kombinasjon med rituksimab, var den totale frekvensen av bivirkninger lik for pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med pasienter under 65 år. Det ble ikke observert en total forskjell i effekt mellom de to aldersgruppene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Lenalidomid utskilles primært gjennom nyrene, og pasienter med høyere grad av nedsatt nyrefunksjon kan ha nedsatt behandlingstoleranse (se pkt. 4.4). Det må utvises forsiktighet ved valg av dosering, og det anbefales å overvåke nyrefunksjonen.

Det kreves ingen dosejusteringer hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og myelomatose, myelodysplastisk syndrom, mantelcellelymfom eller follikulært lymfom.

Følgende dosejusteringer anbefales ved oppstart av behandling og under behandling av pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt.

Det er ingen erfaring fra fase 3-studier med terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, som krever dialyse).

- *Myelomatose*

Nyrefunksjon (CLcr)	Dosejustering
Moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg én gang daglig ¹
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min, som ikke krever dialyse)	7,5 mg én gang daglig ² 15 mg annenhver dag
Terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, som krever dialyse)	5 mg én gang daglig. På dialysedager skal dosen administreres etter dialysen.

¹ Dosen kan økes til 15 mg én gang daglig etter 2 sykluser dersom pasienten ikke responderer på behandlingen og tåler behandlingen.

² I land hvor 7,5 mg kapsel er tilgjengelig.

- *Myelodysplastisk syndrom*

Nyrefunksjon (CLcr)	Dosejustering	
Moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	Startdose	5 mg én gang daglig (dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser)
	Dosenivå -1*	2,5 mg én gang daglig (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)
	Dosenivå -2*	2,5 mg annenhver dag (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min, som ikke krever dialyse)	Startdose	2,5 mg én gang daglig (dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser)
	Dosenivå -1*	2,5 mg annenhver dag (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)
	Dosenivå -2*	2,5 mg to ganger i uken (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)
Terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30)	Startdose	2,5 mg én gang daglig (dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser)

ml/min, som krever dialyse)	Dosenivå -1*	2,5 mg annenhver dag (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)
På dialysedager skal dosen administreres etter dialysen.	Dosenivå -2*	2,5 mg to ganger i uken (dag 1 til 28 av gjentatte 28-dagers sykluser)

* Anbefalte trinn for dosereduksjon under behandling og ved gjenoppstart av behandling for å håndtere nøytropeni eller trombocytopeni grad 3 eller 4, eller annen toksisitet grad 3 eller 4 som vurderes å være relatert til lenalidomid, er som beskrevet ovenfor.

- *Mantelcellelymfom*

Nyrefunksjon (CLcr)	Dosejustering (dag 1 til 21 av gjentatte 28- dagers sykluser)
Moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg én gang daglig ¹
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min, som ikke krever dialyse)	7,5 mg én gang daglig ² 15 mg annenhver dag
Terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, som krever dialyse)	5 mg én gang daglig. På dialysedager skal dosen administreres etter dialysen.

¹ Dosen kan økes til 15 mg én gang daglig etter 2 sykluser dersom pasienten ikke responderer på behandlingen og tåler behandlingen.

² I land hvor 7,5 mg kapsel er tilgjengelig.

- *Follikulært lymfom*

Nyrefunksjon (CLcr)	Dosejustering (dag 1 til 21 av gjentatte 28- dagers sykluser)
Moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg én gang daglig ^{1,2}
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min, som ikke krever dialyse)	5 mg én gang daglig
Terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, som krever dialyse)	5 mg én gang daglig. På dialysedager skal dosen administreres etter dialysen.

¹ Dosen kan økes til 15 mg én gang daglig etter 2 sykluser, dersom pasienten tåler behandlingen.

² For pasienter som får en startdose på 10 mg, ved tilfeller av dosereduksjon for å håndtere nøytropeni eller trombocytopeni grad 3 eller 4, eller annen toksisitet grad 3 eller 4 som vurderes å være relatert til lenalidomid, må dosen være minst 5 mg annenhver dag eller 2,5 mg én gang daglig.

Etter oppstart av lenalidomidbehandling skal påfølgende doseendringer av lenalidomid hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon baseres på den enkelte pasients behandlingstoleranse, som beskrevet over.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Lenalidomid er ikke formelt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og det finnes ingen spesifikke doseanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Lenalidomid Sandoz bør tas på omtrent samme tid på de fastsatte dagene. Kapslene må ikke åpnes, knuses eller tygges. Kapslene skal svelges hele, helst med vann, med eller uten mat.

Det anbefales å trykke kun på den ene enden av kapselen for å ta den ut av blisterpakningen. Dermed reduseres risikoen for at kapselen deformeres eller ødelegges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner som er gravide.
- Fertile kvinner, med mindre alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet er oppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når lenalidomid gis i kombinasjon med andre legemidler, se gjeldende preparatomtaler før oppstart av behandling.

Advarsel mot graviditet

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige og livstruende fosterskader. Lenalidomid forårsaket misdannelser hos aper som ligner de som er beskrevet med talidomid (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom lenalidomid tas under graviditet, kan det forventes at lenalidomid vil ha teratogen virkning hos mennesker.

Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet må oppfylles for alle pasienter, med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

En kvinnelig pasient eller en kvinnelig partner til en mannlig pasient anses å være fertil, med mindre hun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år (amenoré etter kreftbehandling eller ved amming utelukker ikke fertilitet)
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

Rettledning

For fertile kvinner er lenalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylt:

- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet.
- Hun forstår nødvendigheten av effektiv prevensjon, uten avbrudd, minst 4 uker før behandlingen startes, i hele behandlingsperioden og minst 4 uker etter at behandlingen er avsluttet.
- Selv om en fertil kvinne har amenoré, må hun følge alle rådene om effektiv prevensjon.
- Hun skal være i stand til å bruke de effektive prevensjonsmetodene.
- Hun er informert om og forstår de mulige konsekvensene av graviditet og nødvendigheten av å konsultere lege raskt, dersom det foreligger risiko for graviditet.
- Hun forstår nødvendigheten av å starte behandlingen så snart lenalidomid er utlevert etter at en negativ graviditetstest er utført.
- Hun forstår nødvendigheten av og samtykker i å få utført graviditetstester minst hver fjerde uke, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering.
- Hun bekrefter at hun forstår risikoene og de nødvendige forsiktighetsreglene som er forbundet med bruken av lenalidomid.

For mannlige pasienter som tar lenalidomid har farmakokinetikkdata vist at lenalidomid forekommer i ekstremt lave nivåer i sæd hos mennesker under behandling og ikke kan påvises i sæd 3 dager etter seponering av virkestoffet hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Som en forholdsregel og av hensyn til spesielle

pasientgrupper med forlenget eliminasjonstid som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar lenalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Forstå den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne.
- Forstå nødvendigheten av å bruke kondom hvis vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått vasktom), under behandlingen og i minst 7 dager etter at doseringen er avbrutt eller behandlingen er avsluttet.
- Forstå at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar Lenalidomid Sandoz eller kort tid etter at han har sluttet å ta Lenalidomid Sandoz, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialist eller har erfaring innen teratologi for utredning og rådgivning.

Den som forskriver legemidlet må sikre at følgende betingelser gjelder for fertile kvinner:

- Pasienten oppfyller betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet, som også innebærer at hun har en adekvat forståelse av innholdet.
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

Prevensjon

Fertile kvinner må bruke minst én effektiv prevensjonsmetode i minst 4 uker før behandlingen startes, under behandlingen og i inntil minst 4 uker etter at behandlingen med lenalidomid er avsluttet. Dette gjelder selv om doseringen avbrytes, med mindre pasienten forplikter seg til absolutt og kontinuerlig avholdenhet, bekreftet på månedlig basis. Dersom det ikke er dokumentert effektiv prevensjon, må pasienten henvises til relevant opplært helsepersonell for råd om prevensjon, slik at effektiv prevensjon kan igangsettes.

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot
- Egglesterilisering
- Samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel).

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar kombinasjonsbehandling med lenalidomid, og i mindre grad hos pasienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom som tar lenalidomid som monoterapi, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient for øyeblikket bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme vedvarer i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med dexametason (se pkt. 4.5).

Implantater og livmorinnlegg som avgir levonorgestrel er assosiert med en økt risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og for uregelmessige vaginale blødninger. Det bør vurderes å bruke antibiotika profylaktisk, særlig hos pasienter med nøytropeni.

Livmorinnlegg som avgir kobber anbefales generelt ikke på grunn av en mulig risiko for infeksjon på innføringstidspunktet og menstruelt blodtap, som kan være risikabelt for pasienter med nøytropeni eller trombocytopeni.

Graviditetstester

I samsvar med lokal praksis må det utføres medisinsk overvåkede graviditetstester med en minimum følsomhet på 25 mIE/ml hos fertile kvinner, i henhold til det som er skissert nedenfor. Dette kravet inkluderer fertile kvinner som praktiserer absolutt og kontinuerlig avholdenhet. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av lenalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen.

Før behandling startes

Det må utføres en medisinsk overvåket graviditetstest under konsultasjonen når lenalidomid forskrives, eller i løpet av de 3 dagene som går forut for besøket hos legen som forskriver legemidlet, etter at pasienten har brukt effektiv prevensjon i minst 4 uker. Testen skal sikre at pasienten ikke er gravid når hun starter behandlingen med lenalidomid.

Oppfølging og avslutning av behandlingen

En medisinsk overvåket graviditetstest må gjentas minst hver 4. uke, til og med minst 4 uker etter endt behandling, unntatt i tilfeller med bekreftet eggledersterilisering. Disse graviditetstestene bør utføres den dagen legemidlet forskrives, eller i løpet av de 3 dagene som går forut for besøket hos legen som forskriver legemidlet.

Andre forholdsregler

Pasienter må få beskjed om aldri å gi dette legemidlet til andre personer og om å returnere alle ubrukte kapsler til apoteket når behandlingen er avsluttet, for trygg destruksjon.

Pasienter må ikke gi blod eller sæd under behandlingen (inkludert ved doseringsavbrudd) og i minst 7 dager etter seponering av lenalidomid.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningen eller kapselen. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 6.6).

Opplysningsmateriell, restriksjoner vedrørende forskrivning og utlevering

For å hjelpe pasientene å unngå at et foster eksponeres for lenalidomid, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen stille opplysningsmateriell til rådighet for helsepersonell for å forsterke advarslene om forventet teratogenitet av lenalidomid, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester. Legen som forskriver legemidlet må informere mannlige og kvinnelige pasienter om forventet teratogen risiko, samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet. Legen må også gi pasienter egnede opplysningsbrosjyrer for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Et nasjonalt kontrollert distribusjonssystem er implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll, og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen for å sørge for nøye overvåkning av ikke godkjent bruk i det enkelte land. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av lenalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen, og etter at en medisinsk overvåket negativ graviditetstest er utført.

Resepter til fertile kvinner skal gjelde for behandling som varer i maksimalt 4 uker i henhold til doseringsregimer for godkjente indikasjoner (se pkt. 4.2). For andre pasienter skal resepter gjelde for behandling som varer i maksimalt 12 uker.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt er rapportert hos pasienter som får lenalidomid, spesielt ved kjente risikofaktorer og de første 12 månedene når det brukes i kombinasjon med deksametason. Pasienter med kjente risikofaktorer – inkludert tidligere trombose – bør overvåkes nøye, og det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Venøse og arterielle tromboemboliske komplikasjoner

Hos pasienter med myelomatose er kombinasjonen med lenalidomid og deksametason assosiert med en økt risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli). Risikoen for venøs tromboemboli ble sett i mindre grad med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison.

Hos pasienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom er behandling med lenalidomid som monoterapi assosiert med en lavere risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) enn hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos pasienter med myelomatose er kombinasjonen med lenalidomid og deksametason assosiert med en økt risiko for arteriell tromboemboli (hovedsakelig hjerteinfarkt og cerebrovaskulær sykdom), som ble sett i mindre grad med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison. Risikoen for arteriell tromboemboli er lavere hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid monoterapi enn hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling.

Pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert tidligere trombose, bør derfor overvåkes nøye. Det bør iverksettes tiltak for å prøve å begrense alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks. røyking, hypertensjon og hyperlipidemi). Samtidig administrasjon av erytropoetiske midler eller en anamnese med tromboemboliske komplikasjoner kan også øke tromboserisikoen hos disse pasientene. Derfor bør erytropoetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for trombose, f.eks. hormonsubstitusjonsbehandling, brukes med forsiktighet hos pasienter med myelomatose som får lenalidomid sammen med deksametason. Ved en hemoglobinkonsentrasjon på over 12 g/dl bør administrasjon av erytropoetiske midler seponeres.

Pasienter og leger rådes til å være observante med henblikk på tegn og symptomer på tromboembolisme. Pasienter skal gis beskjed om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de utvikler symptomer som kortpustethet, brystmerter, hevelse i armer eller ben. Det bør anbefales å bruke profylaktiske antitrombotiske midler, særlig hos pasienter med andre risikofaktorer for trombose i tillegg. Avgjørelsen om å iverksette tromboseprofylakse skal tas etter en omhyggelig vurdering av de underliggende risikofaktorer hos den enkelte pasient.

Hvis pasienten får en tromboembolisk komplikasjon, skal behandlingen seponeres og standard antikoagulasjonsbehandling startes. Når pasienten er stabilisert på antikoagulasjonsbehandling og eventuelle følger av den tromboemboliske komplikasjonen er håndtert, kan lenalidomidbehandling startes igjen med opprinnelig dose basert på en nytte-risikoanalyse. Pasienten bør fortsette med antikoagulasjonsbehandling under lenalidomidbehandlingen.

Lungehypertensjon

Tilfeller av lungehypertensjon, noen fatale, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid. Pasienten bør undersøkes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstart og under behandling med lenalidomid.

Nøytropeni og trombocytopeni

De viktigste dosebegrensende toksiske virkningene av lenalidomid inkluderer nøytropeni og trombocytopeni. En fullstendig blodcelletelling, herunder telling av de hvite blodcellene, med differensialtelling,

blodplattetelling, hemoglobin og hematokritt skal utføres ved baseline, hver uke i de første 8 ukene av behandlingen med lenalidomid og deretter hver måned for å monitorere med hensyn til cytopeni. Hos pasienter med mantelcellelymfom bør overvåkingsplanen være annenhver uke i syklus 3 og 4, og deretter ved starten av hver syklus.

Hos pasienter med follikulært lymfom skal det benyttes en ukentlig overvåkingsplan i de første 3 ukene av syklus 1 (28 dager), annenhver uke i syklus 2 til og med syklus 4, og deretter ved starten av hver syklus. Avbrutt dosering og/eller en dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Ved nøytropeni bør legen også vurdere å bruke vekstfaktorer under behandlingen av pasienten. Pasienter skal anbefales å rapportere febrile episoder umiddelbart.

Pasienter og leger anbefales å være observante med henblikk på tegn og symptomer på blødninger, herunder petekkier og epistakse, spesielt hos pasienter som samtidig får legemidler med tendens til å indusere blødning (se pkt. 4.8. Blødningsforstyrrelser).

Samtidig administrasjon av lenalidomid og andre myelosuppressive midler skal utføres med forsiktighet.

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter som har gjennomgått ASCT og får vedlikeholdsbehandling med lenalidomid*

Bivirkningene av CALGB 100104 inkluderte hendelser rapportert etter høydose melfalan og ASCT (HDM/ASCT) samt hendelser fra vedlikeholdsbehandlingsperioden. En andre analyse identifiserte hendelser som oppsto etter start av vedlikeholdsbehandling. I IFM 2005-02 var bivirkningene fra kun vedlikeholdsbehandlingsperioden.

Generelt ble nøytropeni grad 4 observert med en høyere frekvens i gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo i de to studiene som evaluerte vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos NDMM-pasienter som hadde gjennomgått ASCT (henholdsvis 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 16,4 % vs. 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterte uønskede nøytropenihendelser som medførte seponering av lenalidomid, ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % av pasientene i CALGB 100104 og 2,4 % av pasientene i IFM 2005-02. Febril nøytropeni grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo i de to studiene (henholdsvis 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % vs. 0 % i IFM 2005-02). Pasienter bør rådes til å omgående rapportere feberepisoder, da behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni grad 3 og 4 ble observert med en høyere frekvens i gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo i studiene som evaluerte vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos NDMM-pasienter som hadde gjennomgått ASCT (henholdsvis 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 13,0 % vs. 2,9 % i IFM 2005-02). Pasienter og leger anbefales å være observante med henblikk på tegn og symptomer på blødninger, herunder petekkier og epistakse, spesielt hos pasienter som samtidig får legemidler med tendens til å indusere blødning (se pkt. 4.8. Blødningsforstyrrelser).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason*

Nøytropeni grad 4 ble observert med en lavere frekvens i gruppen som fikk lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (RVd) sammenlignet med sammenligningsgruppen Rd (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril nøytropeni grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i RVd- og Rd-gruppen (0,0 % vs. 0,4 %). Pasienter bør rådes til å rapportere feberepisoder omgående, da behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni grad 3 eller 4 ble observert med en høyere frekvens i RVd-gruppen sammenlignet med sammenligningsgruppen Rd (17,2 % vs. 9,4 %).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med lavdose deksametason*

Nøytropeni grad 4 ble observert i mindre grad i lenalidomidgruppene i kombinasjon med deksametason enn i sammenligningsgruppen (8,5 % i Rd [kontinuerlig behandling] og Rd18 [behandling i 18 4-ukers sykluser] sammenlignet med 15 % i melfalan/prednison/talidomidgruppen, se pkt. 4.8). Episoder med febril nøytropeni grad 4 var tilsvarende som i sammenligningsgruppen (0,6 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason i Rd og Rd18 sammenlignet med 0,7 % i melfalan/prednison/talidomidgruppen, se pkt. 4.8).

Trombocytopeni grad 3 eller 4 ble observert i mindre grad i gruppene Rd og Rd18 enn i sammenligningsgruppen (henholdsvis 8,1 % og 11,1 %).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison*

Kombinasjon av lenalidomid med melfalan og prednison i kliniske undersøkelser av pasienter med nydiagnostisert myelomatose er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 4 (34,1 % hos pasienter behandlet med melfalan, prednison og lenalidomid etterfulgt av lenalidomid [MPR+R] eller melfalan, prednison og lenalidomid etterfulgt av placebo [MPR+p] sammenlignet med 7,8 % hos pasienter behandlet med MPp+p, se pkt. 4.8). Det ble observert få episoder med febril nøytropeni grad 4 (1,7 % hos pasienter behandlet med MPR+R/MPR+p sammenlignet med 0,0 % hos pasienter behandlet med MPp+p, se pkt. 4.8).

Kombinasjon av lenalidomid med melfalan og prednison hos pasienter med myelomatose er assosiert med en høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 og 4 (40,4 % hos pasienter behandlet med MPR+R/MPR+p sammenlignet med 13,7 % hos pasienter behandlet med MPp+p, se pkt. 4.8).

- *Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling*

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose med minst én tidligere behandling er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 4 (5,1 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 0,6 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason, se pkt. 4.8). Det ble observert få episoder med febril nøytropeni grad 4 (0,6 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 0,0 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason, se pkt. 4.8).

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose er assosiert med en høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 og 4 (henholdsvis 9,9 % og 1,4 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 2,3 % og 0,0 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason, se pkt. 4.8).

- Myelodysplastisk syndrom

Behandling med lenalidomid hos pasienter med myelodysplastisk syndrom er assosiert med en høyere forekomst av grad 3 og 4 nøytropeni og trombocytopeni sammenlignet med pasienter på placebo (se pkt. 4.8).

- Mantelcellelymfom

Behandling med lenalidomid hos pasienter med mantelcellelymfom er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 3 og 4 sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen (se pkt. 4.8).

- Follikulært lymfom

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab hos pasienter med follikulært lymfom er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller 4 sammenlignet med pasienter i placebo/rituksimab-armen. Febril nøytropeni og trombocytopeni grad 3 eller 4 ble oftere observert i lenalidomid/rituksimab-armen (se pkt. 4.8).

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Det er rapportert tilfeller av hypotyreose og tilfeller av hypertyreose. Optimal kontroll av komorbide tilstander som påvirker skjoldbruskkjertelens funksjon anbefales før behandlingsstart. Det anbefales å overvåke skjoldbruskkjertelens funksjon ved oppstart og fortløpende.

Perifer nevropati

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid, som er kjent for å indusere perifer nevropati. Det ble ikke observert noen økning i perifer nevropati med lenalidomid i kombinasjon med deksametason eller melfalan og prednison eller lenalidomid monoterapi eller ved langtidsbruk av lenalidomid ved behandling av nydiagnostisert myelomatose.

Kombinasjonen av lenalidomid og intravenøs bortezomib og deksametason hos myelomatosepasienter er assosiert med en høyere frekvens av perifer nevropati. Frekvensen var lavere når bortezomib ble administrert subkutant. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.8 og preparatomtalen til bortezomib.

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

Ettersom lenalidomid har en antineoplastisk aktivitet kan det oppstå komplikasjoner i form av tumorlysesyndrom (TLS). Tilfeller av TLS og tumor flare-reaksjon (TFR), inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med risiko for TLS og TFR er de med stor tumorbelastning forut for behandlingen. Det skal utvises forsiktighet når lenalidomid gis til disse pasientene. Disse pasientene bør nøye overvåkes, særlig i den første syklusen eller ved doseøkninger, og det skal tas relevante forholdsregler.

- *Mantelcellelymfom*

Det anbefales nøye overvåking og vurderinger med tanke på TFR. Pasienter med høy MIPI (Mantel cell lymphoma International Prognostic Index) ved diagnostisering eller store tumorer (minst én lesjon på ≥ 7 cm som lengste diameter) ved baseline, kan ha risiko for TFR. Tumor flare-reaksjon kan ligne på sykdomsprogresjon (PD). Pasientene i studie MCL-002 og MCL-001 som fikk TFR grad 1 og 2, ble behandlet med kortikosteroider, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-er) og/eller narkotiske analgetika for håndtering av symptomene på TFR. Beslutningen om å iverksette terapeutiske tiltak mot TFR bør tas etter nøye klinisk vurdering av hver enkelt pasient (se pkt. 4.2 og 4.8).

- *Follikulært lymfom*

Det anbefales nøye overvåking og vurderinger med tanke på TFR. Tumor flare kan ligne på sykdomsprogresjon (PD). Pasienter som fikk TFR grad 1 og 2, ble behandlet med kortikosteroider, NSAID-er og/eller narkotiske analgetika for å kunne håndtere symptomene på TFR. Beslutningen om å iverksette terapeutiske tiltak mot TFR bør tas etter nøye klinisk vurdering av hver enkelt pasient (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales nøye overvåking og vurderinger med tanke på TLS. Pasientene skal hydreres godt og motta TLS-profylakse i tillegg til ukentlige blodkjemipaneler under den først syklusen eller lenger, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tumorbelastning

- *Mantelcellelymfom*

Lenalidomid er ikke anbefalt til behandling av pasienter med stor tumorbelastning dersom andre behandlingsalternativer er tilgjengelige.

Tidlig dødsfall

I studie MCL-002 var det totalt sett en tilsynelatende økning i tidlige (innen 20 uker) dødsfall. Pasienter med stor tumorbelastning ved baseline har økt risiko for tidlig død, og det var 16/81 (20 %) tidlige dødsfall i lenalidomidgruppen og 2/28 (7 %) tidlige dødsfall i kontrollgruppen. Etter 52 uker var tilsvarende tall 32/81 (40 %) og 6/28 (21 %) (se pkt. 5.1).

Bivirkninger

I studie MCL-002, i behandlingssyklus 1, ble 11/81 (14 %) pasienter med stor tumorbelastning tatt av behandling i lenalidomidgruppen mot 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Hovedårsaken til seponering av behandling hos pasienter med stor tumorbelastning i behandlingssyklus 1 i lenalidomidgruppen var bivirkninger, 7/11 (64 %).

Pasienter med stor tumorbelastning bør derfor overvåkes nøye for bivirkninger (se pkt. 4.8), inkludert tegn på tumor flare-reaksjon (TFR). Se pkt. 4.2 for dosejustering ved TFR. Stor tumorbelastning ble definert som minst én lesjon ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesjoner ≥ 3 cm.

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner, herunder SJS, TEN og DRESS er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid (se pkt. 4.8). Pasienter må informeres av forskrivende lege om tegn og symptomer på disse reaksjonene og må få beskjed om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler disse symptomene. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaksjon, eksfoliativt eller bulløst utslett, eller ved mistanke om SJS, TEN eller DRESS, og behandlingen skal ikke gjenopptas etter seponering ved slike reaksjoner. Avhengig av alvorlighetsgrad bør avbrudd eller seponering av lenalidomid vurderes ved andre former for hudreaksjoner. Pasienter som tidligere har fått allergiske reaksjoner ved talidomidbehandling, må overvåkes nøye, da en mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen. Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med talidomidbehandling, bør ikke behandles med lenalidomid.

Ny primær malignitet

En økning av ny primær malignitet (Second Primary Malignancies, SPM) er observert i kliniske undersøkelser av tidligere behandlede myelomatosepasienter som får lenalidomid/deksametason (3,98 per 100 personår) sammenlignet med kontroller (1,38 per 100 personår). Ikke-invasiv SPM består av basalcelle- eller plateepitelkreft. De fleste tilfeller av invasiv SPM var maligne solide tumorer.

I kliniske undersøkelser av pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor transplantasjon ikke var aktuelt, er det observert en økt forekomst på 4,9 ganger av hematologisk SPM (tilfeller av AML, MDS) hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison frem til progresjon (1,75 per 100 personår) sammenlignet med melfalan i kombinasjon med prednison (0,36 per 100 personår).

Det er observert en økt forekomst på 2,12 ganger av solide tumorer ved SPM hos pasienter som fikk lenalidomid (9 sykluser) i kombinasjon med melfalan og prednison (1,57 per 100 personår) sammenlignet med melfalan i kombinasjon med prednison (0,74 per 100 personår).

Hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til progresjon eller i 18 måneder, var forekomst av hematologisk SPM (0,16 per 100 personår) ikke økt sammenlignet med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison (0,79 per 100 personår).

Det er observert en økt forekomst på 1,3 ganger av solide tumorer ved SPM hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til progresjon eller i 18 måneder (1,58 per 100 personår) sammenlignet med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison (1,19 per 100 personår).

Hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som fikk lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason, var forekomst av hematologisk SPM 0,00 – 0,16 per 100 personår, og forekomsten av solide tumorer ved SPM var 0,21 – 1,04 per 100 personår.

Den økte risikoen for sekundære primære maligniteter forbundet med lenalidomid er relevant også i sammenheng med NDMM etter stamcelletransplantasjon. Riktignok er denne risikoen ikke fullstendig karakterisert, men den skal tas med i betraktningen når Lenalidomid Sandoz vurderes for bruk i denne settingen.

Forekomsten av hematologisk malignitet, særlig AML, MDS og B-cellemaligniteter (inkludert Hodgkins lymfom), var 1,31 per 100 personår for lenalidomidgruppene og 0,58 per 100 personår for placebogruppene (1,02 per 100 personår for pasienter som eksponeres for lenalidomid etter ASCT og 0,60 per 100 personår for pasienter som ikke eksponeres for lenalidomid etter ASCT). Forekomsten av solide tumorer ved SPM var 1,36 per 100 personår for lenalidomidgruppene og 1,05 per 100 personår for placebogruppene (1,26 per 100 personår for pasienter som eksponeres for lenalidomid etter ASCT og 0,60 per 100 personår for pasienter som ikke eksponeres for lenalidomid etter ASCT).

Risikoen for hematologisk SPM må tas i betraktning før behandling med lenalidomid startes opp i kombinasjon med melfalan eller rett etter høydose melfalan og ASCT. Leger må evaluere pasientene nøye før og under behandlingen ved standard kreftscreening for forekomst av SPM, og sette i gang relevant behandling.

Progresjon til akutt myeloid leukemi ved lav- og intermediær-1-risiko MDS

- *Karyotype*

Variabler ved baseline, inkludert kompleks cytogenetikk, er forbundet med progresjon til akutt myeloid leukemi (AML) hos forsøkspersoner som er transfusjonsavhengige og har et Del (5q)-avvik. I en kombinert analyse av to kliniske studier med lenalidomid ved lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom, hadde forsøkspersoner med en kompleks cytogenetikk høyest anslått kumulativ risiko for progresjon til AML (38,6 %) etter 2 år. Den anslåtte forekomsten av progresjon til AML etter 2 år hos pasienter med et isolert Del (5q)-avvik var 13,8 %, sammenlignet med 17,3 % hos pasienter med Del (5q) og ett annet ytterligere cytogenetisk avvik.

Følgelig er lenalidomids nytte-risikoforhold ukjent når MDS er forbundet med Del (5q) og kompleks cytogenetikk.

- *TP53-status*

Det foreligger en TP53-mutasjon hos 20 til 25 % av pasientene med lavrisiko MDS Del 5q, som er forbundet med en høyere risiko for progresjon til AML. I en post-hoc-analyse av en klinisk studie av lenalidomid ved lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom (MDS-004), var den anslåtte forekomsten av progresjon til AML etter 2 år 27,5 % hos pasienter med IHC-p53-positivitet (1 % grenseverdi for kraftig kjernefarging, ved bruk av immunhistokjemisk undersøkelse av p53-protein som surrogat for TP53-mutasjonsstatus) og 3,6 % hos pasienter med IHC-p53-negativitet ($p = 0,0038$) (se pkt. 4.8).

Progresjon til andre maligniteter ved mantelcellelymfom

Ved mantelcellelymfom er AML- og B-cellemaligniteter samt ikke-melanom hudkreft (NMSC) identifiserte risikofaktorer.

Ny primær malignitet ved follikulært lymfom

I en studie av pasienter med tilbakefall av/refraktær indolent non-Hodgkins lymfom (iNHL), inkludert follikulært lymfom, ble det ikke observert høyere risiko for SPM i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen. Hematologisk SPM ved AML forekom hos 0,29 per 100 personår i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med 0,29 per 100 personår hos pasienter som fikk placebo/rituksimab. Forekomsten av hematologisk SPM pluss solide tumorer ved SMP (ekskludert ikke-melanom hudkreft) var 0,87 per 100 personår i lenalidomid/rituksimab-armen, sammenlignet med 1,17 per

100 personår hos pasienter som fikk placebo/rituksimab med en median oppfølging på 30,59 måneder (område 0,6 til 50,9 måneder).

Ikke-melanom hudkreft er identifisert risikofaktor og omfatter plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom.

Leger bør overvåke pasienter med tanke på utvikling av SPM. Både de mulige fordelene ved lenalidomid og risikoen for SPM skal overveies ved vurdering av behandling med lenalidomid.

Lever sykdom

Leversvikt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling: akutt leversvikt, toksisk hepatitt, cytolytisk hepatitt, kolestatisk hepatitt og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt er rapportert. Mekanismene for alvorlig legemiddelindusert levertoksisitet forblir ukjent, selv om underliggende virussykdom i leveren, forhøyede leverenzymmer ved baseline og mulig behandling med antibiotika i enkelte tilfeller kan være risikofaktorer.

Unormale leverfunksjonsprøver ble rapportert som vanlige bivirkninger, som normalt var asymptomatiske og reversible ved doseavbrudd. Etter at parametrene har returnert til baseline, kan behandling med en lavere dose vurderes.

Lenalidomid utskilles via nyrene. Det er viktig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon for å unngå plasmanivåer som kan øke risikoen for hematologiske bivirkninger eller levertoksisitet. Overvåkning av leverfunksjonen er anbefalt, spesielt ved tidligere eller samtidig virusinfeksjon i leveren eller dersom lenalidomid kombineres med legemidler som er forbundet med leverdysfunksjon.

Infeksjon med eller uten nøytropeni

Pasienter med myelomatose er utsatt for å utvikle infeksjoner, inkludert pneumoni. En høyere forekomst av infeksjoner ble observert med lenalidomid i kombinasjon med deksametason enn med MPT hos pasienter med NDMM hvor transplantasjon ikke er aktuelt, og med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo hos pasienter med NDMM som hadde gjennomgått ASCT. Grad ≥ 3 infeksjoner forekom i forbindelse med nøytropeni hos færre enn en tredjedel av pasientene. Pasienter med kjente risikofaktorer for infeksjoner bør overvåkes nøye. Alle pasienter bør rådes til å oppsøke legehjelp omgående ved første tegn på infeksjon (f.eks. hoste, feber), noe som tillater tidlig behandling for å redusere alvorlighetsgraden.

Virusreakivering

Tilfeller av virusreakivering er rapportert hos pasienter som får lenalidomid, inkludert alvorlige tilfeller av reaktivering av herpes zoster eller hepatitt B-virus (HBV).

Noen tilfeller av virusreakivering hadde fatalt utfall.

Noen av tilfellene av reaktivering av herpes zoster medførte disseminert herpes zoster, herpes zoster meningitt eller herpes zoster i øyet som krevde midlertidig opphold eller permanent seponering av behandlingen med lenalidomid og adekvat antiviral behandling.

Reaktivering av hepatitt B er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som får lenalidomid og tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset. Noen av disse tilfellene har progrediert til akutt leversvikt som medførte seponering av lenalidomid og adekvat antiviral behandling. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før oppstart av behandling med lenalidomid. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise innen behandling av hepatitt B.

Det bør utvises forsiktighet når lenalidomid brukes hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, inkludert pasienter som er anti-HBc-positive men HbsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er blitt rapportert med lenalidomid flere måneder til flere år etter oppstart av behandlingen. De fleste av disse tilfellene er observert hos pasienter som samtidig behandles med deksametason eller som har fått en annen immunsuppressiv kjemoterapi. Behandlende lege bør overvåke pasienten med jevne mellomrom og vurdere PML i differensialdiagnosen dersom nye eller forverrede nevrologiske symptomer, kognitive eller adferdsrelaterte tegn eller symptomer oppstår. Pasienter bør også rådes til å informere deres partner eller omsorgsperson om behandlingen sin, da de kan oppdage symptomer pasienten ikke selv legger merke til.

Vurderingen for PML bør baseres på nevrologiske undersøkelser, magnetresonansundersøkelse av hjernen og testing for JC-virus (JCV) DNA i cerebrospinalvæske eller hjernebiopsi ved polymerasekjedereaksjon (PCR). En negativ JCV PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og evaluering kan være nødvendig dersom ingen alternativ diagnose kan stilles.

Ved mistanke om PML skal videre dosering opphøre inntil PML er utelukket. Dersom PML bekreftes, skal lenalidomid seponeres permanent.

- *Pasienter med nydiagnostisert myelomatose*

Det var en høyere forekomst av intoleranse (bivirkninger grad 3 eller 4, alvorlige bivirkninger, seponering) hos pasienter > 75 år, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group) eller CLcr < 60 ml/min når lenalidomid ble gitt i kombinasjon. Pasienter skal vurderes nøye med hensyn til evne til å tolerere lenalidomid i kombinasjon, med tanke på alder, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 eller CLcr < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

Katarakt

Katarakt er rapportert med en høyere forekomst hos pasienter som fikk lenalidomid i kombinasjon med deksametason, spesielt når det ble brukt over lang tid. Regelmessig overvåkning av synet anbefales.

Lenalidomid Sandoz inneholder laktose og natrium

Lenalidomid Sandoz kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet. Lenalidomid Sandoz kapsler inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Erytropoetiske midler og andre midler som kan øke risikoen for trombose, for eksempel hormonsubstitusjonsbehandling, skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myelomatose som får lenalidomid sammen med deksametason (se pkt. 4.4 og 4.8).

Orale prevensjonsmidler

Ingen interaksjonsstudier på orale prevensjonsmidler har blitt utført. Lenalidomid er ikke en enzyminduktor. I en *in vitro*-studie med hepatocytter fra mennesker, hvor ulike konsentrasjoner ble testet, induserte ikke lenalidomid CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4/5. En induksjon som fører til nedsatt effekt av legemidler, inkludert orale prevensjonsmidler, forventes derfor ikke dersom lenalidomid administreres alene. Deksametason er imidlertid kjent for å være en svak til moderat induktor av CYP3A4 og vil sannsynligvis også påvirke andre enzymer og transportører. Det kan ikke utelukkes at effekten av orale prevensjonsmidler kan være redusert under behandlingen. Det må iverksettes effektive tiltak for å unngå graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

Warfarin

Samtidig administrasjon av gjentatte 10 mg doser med lenalidomid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til enkeltdoser av R- og S-warfarin. Samtidig administrasjon av en enkeltdose med 25 mg warfarin hadde ingen

effekt på farmakokinetikken til lenalidomid. Det er imidlertid ikke kjent om det finner sted interaksjon ved klinisk bruk (samtidig behandling med deksametason). Deksametason er en svak til moderat enzyminduktor, og virkningen på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandlingen.

Digoksin

Samtidig administrasjon av lenalidomid 10 mg én gang daglig økte plasmaeksponeringen av digoksin (0,5 mg enkeltdose) med 14 % med 90 % KI (konfidensintervall) [0,52 % – 28,2 %]. Det er ikke kjent om effekten vil være annerledes ved klinisk bruk (høyere lenalidomiddoser og samtidig behandling med deksametason). Derfor anbefales det å utføre monitorering av konsentrasjonen av digoksin under behandlingen med lenalidomid.

Statiner

Det er økt risiko for rabdomyolyse når statiner administreres sammen med lenalidomid, noe som kan være kun additivt. Økt klinisk overvåkning og laboratorieovervåkning er indisert særlig de første behandlingsukene.

Deksametason

Samtidig administrasjon av enkle eller gjentatte doser av deksametason (40 mg én gang daglig) har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lenalidomid ved gjentatt dosering (25 mg én gang daglig).

Interaksjoner med P-glykoprotein (P-gp)-hemmere

In vitro er lenalidomid et substrat for P-gp, men det er ikke en P-gp-hemmer. Samtidig administrasjon av gjentatte doser av den sterke P-gp-hemmeren kinidin (600 mg, to ganger daglig) eller den moderate P-gp-hemmeren/substratet temsirolimus (25 mg) har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lenalidomid (25 mg). Samtidig administrasjon av lenalidomid endrer ikke farmakokinetikken til temsirolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

På grunn av det teratogene potensialet må lenalidomid forskrives under et graviditetsforebyggende program (se pkt. 4.4), med mindre det foreligger pålitelige bevis for at pasienten ikke er fertil.

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke en effektiv prevensjonsmetode. Dersom en kvinne som behandles med lenalidomid blir gravid, må behandlingen stoppes og pasienten må henvises til en lege som er spesialist eller med erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning. Dersom graviditet oppstår hos en partner til en mannlig pasient som tar lenalidomid, bør den kvinnelige partneren henvises til en lege som er spesialist eller med erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

Lenalidomid forekommer i ekstremt lave nivåer i sæd hos mennesker under behandling, og kan ikke påvises i sæd 3 dager etter seponering av virkestoffet hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar lenalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige og livstruende fosterskader.

Lenalidomid forårsaket misdannelser hos aper som ligner de som er beskrevet med talidomid (se pkt. 5.3). Derfor forventes det at lenalidomid vil ha en teratogen effekt, og lenalidomid er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om lenalidomid utskilles i morsmelk hos mennesker. Derfor skal amming avbrytes under behandling med lenalidomid.

Fertilitet

En fertilitetsstudie hos rotter som fikk lenalidomiddoser inntil 500 mg/kg (ca. 200 til 500 ganger dosene hos mennesker, på henholdsvis 25 mg og 10 mg basert på kroppsoverflate), viste ingen bivirkninger på fertilitet og ingen parental toksisitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lenalidomid har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, svimmelhet, søvnighet, vertigo og uklart syn er rapportert ved bruk av lenalidomid. Derfor anbefales det å utvise forsiktighet når man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter som har gjennomgått ASCT og får vedlikeholdsbehandling med lenalidomid

En konservativ tilnærming ble brukt for å fastslå bivirkningene fra CALGB 100104. Bivirkningene angitt i tabell 1 inkluderte hendelser rapportert etter HDM/ASCT samt hendelser fra vedlikeholdsbehandlingsperioden. En andre analyse som identifiserte hendelser som oppstod etter start av vedlikeholdsbehandling, tyder på at frekvensene angitt i tabell 1 kan være høyere enn det som faktisk ble observert under vedlikeholdsbehandlingsperioden. I IFM 2005-02 var bivirkningene kun fra vedlikeholdsbehandlingsperioden.

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere ($\geq 5\%$) med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid enn med placebo var:

- Pneumoni (10,6 %; kombinert betegnelse) fra IFM 2005-02
- Lungeinfeksjon (9,4 % [9,4 % etter start av vedlikeholdsbehandling]) fra CALGB 100104

Bivirkninger som ble observert hyppigere med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid enn med placebo i IFM 2005-02-studien var nøytropeni (60,8 %), bronkitt (47,4 %), diaré (38,9 %), nasofaryngitt (34,8 %), muskelspasmer (33,4 %), leukopeni (31,7 %), asteni (29,7 %), hoste (27,3 %), trombocytopeni (23,5 %), gastroenteritt (22,5 %) og pyreksi (20,5 %).

Bivirkninger som ble observert hyppigere med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid enn med placebo i CALGB 100104-studien var nøytropeni (79,0 % [71,9 % etter start av vedlikeholdsbehandling]), trombocytopeni (72,3 % [61,6 %]), diaré (54,5 % [46,4 %]), utslett (31,7 % [25,0 %]), øvre luftveisinfeksjon (26,8 % [26,8 %]), fatigue (22,8 % [17,9 %]), leukopeni (22,8 % [18,8 %]) og anemi (21,0 % [13,8 %]).

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

I SWOG S0777-studien var de alvorlige bivirkningene som ble observert hyppigere ($\geq 5\%$) med lenalidomid i kombinasjon med intravenøs bortezomib og deksametason enn med lenalidomid i kombinasjon med deksametason:

- Hypotensjon (6,5 %), lungeinfeksjon (5,7 %), dehydrering (5,0 %)

Bivirkningene som ble observert hyppigere med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason enn med lenalidomid i kombinasjon med deksametason var: Fatigue (73,7 %), perifer nevropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), forstoppelse (56,1 %), hypokalsemi (50,0 %).

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med lavdose deksametason

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere (≥ 5 %) med lenalidomid i kombinasjon med lavdose deksametason (Rd og Rd18) enn med melfalan, prednison og talidomid (MPT), var:

- Pneumoni (9,8 %)
- Nyresvikt (inkludert akutt) (6,3 %)

Bivirkninger som ble observert hyppigere med Rd eller Rd18 enn med MPT, var: diaré (45,5 %), fatigue (32,8 %), ryggsmarter (32,0 %), asteni (28,2 %), insomni (27,6 %), utslett (24,3 %), redusert appetitt (23,1 %), hoste (22,7 %), pyreksi (21,4 %) og muskelspasmer (20,5 %).

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere (≥ 5 %) med melfalan, prednison og lenalidomid etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid (MPR+R) eller melfalan, prednison og lenalidomid etterfulgt av placebo (MPR+p) enn med melfalan, prednison og placebo etterfulgt av placebo (MPp+p), var:

- Febril nøyтроpeni (6,0 %)
- Anemi (5,3 %)

Bivirkninger som ble observert hyppigere med MPR+R eller MPR+ p enn med MPp+p, var: nøyтроpeni (83,3 %), anemi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni (38,8 %), forstoppelse (34,0 %), diaré (33,3 %), utslett (28,9 %), pyreksi (27,0 %), perifert ødem (25,0 %), hoste (24,0 %), redusert appetitt (23,7 %) og asteni (22,0 %).

Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

I to placebokontrollerte fase 3-studier ble 353 pasienter med myelomatose eksponert for kombinasjonen lenalidomid/deksametason, og 351 ble eksponert for kombinasjonen placebo/deksametason.

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere med lenalidomid/deksametason enn med placebo/deksametason i kombinasjon, var:

- Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli) (se pkt. 4.4)
- Nøyтроpeni grad 4 (se pkt. 4.4).

Bivirkninger som ble observert hyppigere med lenalidomid og deksametason enn med placebo og deksametason i de kliniske myelomatosestudiene (MM-009 og MM-010), var fatigue (43,9 %), nøyтроpeni (42,2 %), forstoppelse (40,5 %), diaré (38,5 %), muskelkramper (33,4 %), anemi (31,4 %), trombocytopeni (21,5 %) og utslett (21,2 %).

Myelodysplastisk syndrom

Samlet sikkerhetsprofil for lenalidomid hos pasienter med myelodysplastisk syndrom er basert på data fra totalt 286 pasienter i én fase 2-studie og én fase 3-studie (se pkt. 5.1). I fase 2-studien fikk alle de 148 pasientene behandling med lenalidomid. I fase 3-studien fikk 69 pasienter 5 mg lenalidomid, 69 pasienter 10 mg lenalidomid og 67 pasienter placebo i studiens dobbeltblindede fase.

De fleste bivirkningene forekom de første 16 ukene av behandlingen med lenalidomid.

Alvorlige bivirkninger omfatter:

- Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli) (se pkt. 4.4)
- Nøytropeni grad 3 eller 4, febril nøytropeni og trombocytopeni grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).

Svært vanlige bivirkninger som ble observert hyppigere i lenalidomidgruppene sammenlignet med kontrollgruppen i fase 3-studien, var nøytropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diaré (34,8 %), forstoppelse (19,6 %), kvalme (19,6 %), kløe (25,4 %), utslett (18,1 %), fatigue (18,1 %) og muskelspasmer (16,7 %).

Mantelcellelymfom

Samlet sikkerhetsprofil for lenalidomid hos pasienter med mantelcellelymfom er basert på data fra 254 pasienter i en randomisert, kontrollert fase 2-studie MCL-002 (se pkt. 5.1).

I tillegg er bivirkninger fra støttestudien MCL-001 inkludert i tabell 3.

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere i studie MCL-002 (med en forskjell på minst 2 prosentpoeng) i lenalidomidgruppen sammenlignet med kontrollgruppen, var:

- Nøytropeni (3,6 %)
- Lungeemboli (3,6 %)
- Diaré (3,6 %)

Svært vanlige bivirkninger som forekom hyppigere i lenalidomidgruppen sammenlignet med kontrollgruppen i studie MCL-002, var nøytropeni (50,9 %), anemi (28,7 %), diare (22,8 %), fatigue (21,0 %), forstoppelse (17,4 %), pyreksi (16,8 %) og utslett (inkludert allergisk dermatitt) (16,2 %).

I studie MCL-002 var det totalt sett en tilsynelatende økning i tidlige (innen 20 uker) dødsfall. Pasienter med stor tumorbelastning ved baseline har økt risiko for tidlig død, og det var 16/81 (20 %) tidlige dødsfall i lenalidomidgruppen og 2/28 (7 %) tidlige dødsfall i kontrollgruppen. Etter 52 uker var tilsvarende tall 32/81 (39,5 %) og 6/28 (21 %) (se pkt. 5.1).

I behandlingssyklus 1 ble 11/81 (14 %) pasienter med stor tumorbelastning tatt av behandling i lenalidomidgruppen mot 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Hovedårsaken til seponering av behandling hos pasienter med stor tumorbelastning i behandlingssyklus 1 i lenalidomidgruppen var bivirkninger, 7/11 (64 %). Stor tumorbelastning ble definert som minst én lesjon ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesjoner ≥ 3 cm.

Follikulært lymfom

Den totale sikkerhetsprofilen til lenalidomid i kombinasjon med rituksimab hos pasienter med tidligere behandlet follikulært lymfom, er basert på data fra 294 pasienter i en randomisert, kontrollert fase 3-studie NHL-007. I tillegg er bivirkninger fra støttestudien NHL-008 inkludert i tabell 5.

De alvorlige bivirkningene som ble observert hyppigst (med en forskjell på minst 1 prosentpoeng) i NHL-007-studien i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen, var:

- Febril nøytropeni (2,7 %)
- Lungeemboli (2,7 %)
- Pneumoni (2,7 %)

I NHL-007-studien var bivirkningene som ble observert hyppigere i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen (med minst 2 % høyere frekvens mellom armene) nøytropeni (58,2 %), diaré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), forstoppelse (21,9 %), hoste (21,9 %) og fatigue (21,9 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som ble observert hos pasienter behandlet med lenalidomid, er oppført i samsvar med organklasser og frekvens nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),

mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger er tatt inn i aktuell kategori i tabellen nedenfor basert på høyeste frekvens observert i de kliniske hovedstudiene.

Sammendrag i tabellform for monoterapi ved MM

Følgende tabell er basert på data innhentet i NDMM-studier hos pasienter som har gjennomgått ASCT og fått vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. Data er ikke justert for lengre behandlingstid i gruppene med lenalidomid som fortsatte til sykdomsprogresjon enn i placebogruppene i hovedstudiene ved myelomatose (se pkt. 5.1).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med myelomatose behandlet med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni^{◇, a}, øvre luftveisinfeksjon, nøytropen infeksjon, bronkitt[◇], influensa[◇], gastroenteritt[◇], sinusitt, nasofaryngitt, rhinitt <u>Vanlige</u> Infeksjon[◇], urinveisinfeksjon[◇], *, nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon[◇]	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni^{◇, a}, nøytropen infeksjon <u>Vanlige</u> Sepsis^{◇, b}, bakteremi, lungeinfeksjon[◇], bakteriell nedre luftveisinfeksjon, bronkitt[◇], influensa[◇], gastroenteritt[◇], herpes zoster[◇], infeksjon[◇]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> Myelodysplastisk syndrom^{◇, *}	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^, ◇}, febril nøytropeni^{^, ◇}, trombocytopeni^{^, ◇}, anemi, leukopeni[◇], lymfopeni	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^, ◇}, febril nøytropeni^{^, ◇}, trombocytopeni^{^, ◇}, anemi, leukopeni[◇], lymfopeni <u>Vanlige</u> Pancytopeni[◇]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi	<u>Vanlige</u> Hypokalemi, dehydrering
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Parestesi <u>Vanlige</u> Perifer nevropati^c	<u>Vanlige</u> Hodepine
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Lungeemboli^{◇, *}	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose^{^, ◇, d}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Hoste <u>Vanlige</u> Dyspné[◇], rhinoré	<u>Vanlige</u> Dyspné[◇]

Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme <u>Vanlige</u> Oppkast, smerter i øvre abdomen	<u>Vanlige</u> Diaré, oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer <u>Vanlige</u> Myalgi, smerter i muskler og skjelett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni, pyreksi	<u>Vanlige</u> Fatigue, asteni

◊ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier hos pasienter med NDMM som hadde gjennomgått ASCT

* Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

^a «Pneumoni» kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukne betegnelser: Bronkopneumoni, lobar pneumoni, pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, klebsiellapneumoni, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, viral pneumoni, lungelidelse, pneumonitt

^b «Sepsis» kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukne betegnelser: Bakteriell sepsis, pneumokokksepsis, septisk sjokk, stafylokokksepsis

^c «Perifer nevropati» kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukne betegnelser: Perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, polynevropati

^d «Dyp venetrombose» kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukne betegnelser: Dyp venetrombose, trombose, venetrombose

Sammendrag i tabellform for kombinasjonsbehandling ved MM

Følgende tabell er basert på data innhentet i myelomatosestudiene med kombinasjonsbehandling. Data er ikke justert for lengre behandlingstid i gruppene med lenalidomid som fortsatte til sykdomsprogresjon enn i sammenligningsgruppene i hovedstudiene ved myelomatose (se pkt. 5.1).

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason, deksametason eller melfalan og prednison

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, øvre luftveisinfeksjon[◊], bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊], nasofaryngitt, faryngitt, bronkitt[◊], rhinitt <u>Vanlige</u> Sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfeksjon^{◊◊}, urinveisinfeksjon^{◊◊}, sinusitt[◊]	<u>Vanlige</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊], cellulitt[◊], sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfeksjon^{◊◊}, bronkitt[◊], luftveisinfeksjon^{◊◊}, urinveisinfeksjon^{◊◊}, infeksøs enterokolitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom^{^,◊}, plateepitelkreft^{^,◊,*}	<u>Vanlige</u> Akutt myeloid leukemi[◊], myelodysplastisk syndrom[◊], plateepitelkarsinom^{^,◊,**} <u>Mindre vanlige</u> T-celleteype akutt leukemi[◊], basalcellekarsinom^{^,◊}, tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^,◊,◊◊}, trombocytopeni^{^,◊,◊◊}, anemi[◊], blødningsforstyrrelse[^], leukopeni, lymfopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊] <u>Mindre vanlige</u> Hemolyse, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^,◊,◊◊}, trombocytopeni^{^,◊,◊◊}, anemi[◊], leukopeni, lymfopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊], hemolytisk anemi <u>Mindre vanlige</u> Hyperkoagulasjon, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> Overfølsomhet[^]	
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypothyreose	

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi ^{◊,◊◊} , hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalsemi [◊] , hyponatremi [◊] , dehydrering ^{◊◊} , redusert appetitt ^{◊◊} , vekttap <u>Vanlige</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalsemi ⁺	<u>Vanlige</u> Hypokalemi ^{◊,◊◊} , hyperglykemi, hypokalsemi [◊] , diabetes mellitus [◊] , hypofosfatemi, hyponatremi [◊] , hyperurikemi, urinsyregikt, dehydrering ^{◊◊} , redusert appetitt ^{◊◊} , vekttap
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Perifer nevropati ^{◊◊} , parestesi, svimmelhet ^{◊◊} , skjelving, dysgeusi, hodepine <u>Vanlige</u> Ataksi, balanseforstyrrelse, synkope ^{◊◊} , nevralgi, dysestesi	<u>Svært vanlige</u> Perifer nevropati ^{◊◊} <u>Vanlige</u> Cerebrovaskulær sykdom [◊] , svimmelhet ^{◊◊} , synkope ^{◊◊} , nevralgi <u>Mindre vanlige</u> Intrakraniell blødning [^] , forbigående iskemisk anfall, cerebral iskemi
Øyesykdommer	<u>Svært vanlige</u> Katarakt, uklart syn <u>Vanlige</u> Redusert synsskarphet	<u>Vanlige</u> Katarakt <u>Mindre vanlige</u> Blindhet
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Vanlige</u> Døvhets (inkludert hypakusis), tinnitus	
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> Atrieflimmer ^{◊,◊◊} , bradykardi <u>Mindre vanlige</u> Arytmi, QT-forlengelse, atrieflutter, ventrikulære ekstrasystoler	Vanlige Hjerteinfarkt (inkludert akutt) ^{^,◊} , atrieflimmer ^{◊,◊◊} , stuvningssvikt [◊] , takykardi, hjertesvikt ^{◊,◊◊} , myokardiskemi [◊]
Karsykdommer	<u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner [^] , hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^,◊,◊◊} , hypotensjon ^{◊◊} <u>Vanlige</u> Hypertensjon, ekkymose [^]	<u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner [^] , hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^,◊,◊◊} <u>Vanlige</u> Vaskulitt, hypotensjon ^{◊◊} , hypertensjon <u>Mindre vanlige</u> Iskemi, perifer iskemi, intrakraniell venøs sinustrombose

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné ^{◊,◊◊} , epistakse [^] , hoste <u>Vanlige</u> Dysfoni	<u>Vanlige</u> Pustevansker [◊] , dyspné ^{◊,◊◊} , pleurittsmerter ^{◊◊} , hypoksi ^{◊◊}
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré ^{◊,◊◊} , forstoppelse [◊] , abdominalsmerter ^{◊◊} , kvalme, oppkast ^{◊◊} , dyspepsi, munntørrhet, stomatitt <u>Vanlige</u> Gastrointestinalblødning (inkludert rektalblødning, hemorroideblødning, blødende magesår og gingivalblødning) ^{^,◊◊} , dysfagi <u>Mindre vanlige</u> Kolitt, tyflitt	<u>Vanlige</u> Gastrointestinalblødning ^{^,◊,◊◊} , blokkering av tynntarm ^{◊◊} , diaré ^{◊◊} , forstoppelse [◊] , abdominalsmerter ^{◊◊} , kvalme, oppkast ^{◊◊}
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase <u>Vanlige</u> Levercelleskade ^{◊◊} , unormale leverfunksjonsprøver [◊] , hyperbilirubinemi <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt [^]	<u>Vanlige</u> Kolestase [◊] , levertoksisitet, levercelleskade ^{◊◊} , økt alaninaminotransferase, unormale leverfunksjonsprøver [◊] <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt [^]
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett ^{◊◊} , kløe <u>Vanlige</u> Urtikaria, hyperhidrose, tørr hud, hyperpigmentering av hud, eksem, erytem <u>Mindre vanlige</u> Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer ^{◊◊} , misfarging av hud, lysfølsomhetsreaksjon	<u>Vanlige</u> Utslett ^{◊◊} <u>Mindre vanlige</u> Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer ^{◊◊}

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelsvakhet ^{◊◊} , muskelspasmer, bensmerter [◊] , smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (herunder rygg smerter ^{◊,◊◊}), smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi [◊] <u>Vanlige</u> Leddhevelser	<u>Vanlige</u> Muskelsvakhet ^{◊◊} , bensmerter [◊] , smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (herunder rygg smerter ^{◊,◊◊}) <u>Mindre vanlige</u> Leddhevelser
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Svært vanlige</u> Nyresvikt (inkludert akutt) ^{◊,◊◊} <u>Vanlige</u> Hematuri [^] , urinretensjon, urininkontinens <u>Mindre vanlige</u> Ervervet Fanconis syndrom	<u>Mindre vanlige</u> Nyretubulinekrose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Eretil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue ^{◊,◊◊} , ødem (inkludert perifert ødem), pyreksi ^{◊,◊◊} , asteni, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine og frysninger) <u>Vanlige</u> Brystmerter ^{◊,◊◊} , letargi	<u>Svært vanlige</u> Fatigue ^{◊,◊◊} <u>Vanlige</u> Perifert ødem, pyreksi ^{◊,◊◊} , asteni
Undersøkelser	<u>Svært vanlige</u> Økt alkalisk fosfatase i blod <u>Vanlige</u> Økt C-reaktivt protein	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>Vanlige</u> Fall, kontusjon [^]	

[^] Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[◊] Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos myelomatosepasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjon med deksametason eller med melfalan og prednison

^{◊◊} Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i studier hos pasienter med NDMM som hadde fått lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

+ Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger

* Plateepitelkreft ble rapportert i kliniske studier av tidligere behandlede myelompasienter med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller

** Plateepitelkarsinom ble rapportert i en klinisk studie av nydiagnostiserte myelompasienter med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller

Sammendrag i tabellform for monoterapi

Følgende tabeller er basert på data innhentet i hovedstudiene med monoterapi ved myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med myelodysplastisk syndrom behandlet med lenalidomid#

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◊]	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni [◊] <u>Vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◊] , bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni ^{^, ◊} , nøytropeni ^{^, ◊} , anemi [◊] , leukopeni	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni ^{^, ◊} , nøytropeni ^{^, ◊} , anemi [◊] , leukopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni ^{^, ◊}
Endokrine sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt <u>Vanlige</u> Jernoverskudd, vekttap	<u>Vanlige</u> Hyperglykemi [◊] , redusert appetitt
Psykiatriske lidelser		<u>Vanlige</u> Humørforandringer ^{◊, ~}
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Svimmelhet, hodepine <u>Vanlige</u> Parestesi	
Hjertesykdommer		<u>Vanlige</u> Akutt hjerteinfarkt ^{^, ◊} , atrieflimmer [◊] , hjertesvikt [◊]
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypertensjon, hematom	<u>Vanlige</u> Venøse tromboemboliske hendelser, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^, ◊}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Epistakse [^]	
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré [◊] , abdominalsmerter (inkludert øvre), kvalme, oppkast, forstoppelse	<u>Vanlige</u> Diaré [◊] , kvalme, tannpine

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
	<u>Vanlige</u> Munntørhet, dyspepsi	
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud, kløe	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, smerter i muskler og skjelett (inkludert rygg smerter [◊] og smerter i ekstremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanlige</u> Ryggsmerter [◊]
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [◊]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, perifert ødem, influensalignende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, faryngitt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine)	<u>Vanlige</u> Pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		<u>Vanlige</u> Fall

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[◊]Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved myelodysplastisk syndrom

[~]Humørforandringer ble rapportert som en vanlig alvorlig bivirkning i fase 3-studien ved myelodysplastisk syndrom, det ble ikke rapportert som en grad 3 eller 4 bivirkning

Algoritme brukt for inklusjon i preparatomtalen: Alle bivirkninger fanget opp ved fase 3-studiealgoritmen er tatt med i EU-preparatomtalen. For disse bivirkningene ble det foretatt en ytterligere kontroll av frekvensen av bivirkningene fanget opp ved fase 2-studiealgoritmen, og dersom frekvensen av bivirkningene i fase 2-studien var høyere enn i fase 3-studien, ble hendelsen tatt med i EU-preparatomtalen med den frekvensen den forekom med i fase 2-studien.

[#] Algoritme brukt ved myelodysplastisk syndrom:

- Fase 3-studie ved myelodysplastisk syndrom (dobbelblindet sikkerhetspopulasjon, forskjell mellom lenalidomid 5/10 mg og placebo ved innledende doseringsregime som forekom hos minst 2 forsøkspersoner)
 - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5\%$ av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 2 % forskjell i andel mellom lenalidomid og placebo
 - Alle behandlingsrelaterte grad 3 eller 4 bivirkninger hos 1 % av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 1 % forskjell i andel mellom lenalidomid og placebo
 - Alle behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos 1 % av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 1 % forskjell i andel mellom lenalidomid og placebo
- Fase 2-studie ved myelodysplastisk syndrom
 - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5\%$ av forsøkspersonene behandlet med lenalidomid
 - Alle behandlingsrelaterte grad 3 eller 4 bivirkninger hos 1 % av forsøkspersonene behandlet med lenalidomid
 - Alle behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos 1 % av forsøkspersonene behandlet med lenalidomid

Tabell 4: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med mantelcellelymfom behandlet med lenalidomid

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◇] , nasofaryngitt, pneumoni [◇] <u>Vanlige</u> Sinusitt	<u>Vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◇] , pneumoni [◇]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon, plateepitelkreft ^{^, ◇} , basalcellekarsinom ^{^, ◇}
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni ^{^, ◇} , leukopeni [◇] , anemi [◇] <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni ^{^, ◇}	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni ^{^, ◇} , anemi [◇] <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni ^{^, ◇} , leukopeni [◇]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt, vekttap, hypokalemi <u>Vanlige</u> Dehydrering [◇]	<u>Vanlige</u> Dehydrering [◇] , hyponatremi, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Dysgeusi, hodepine, perifer nevropati	<u>Vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati, letargi
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Vanlige</u> Vertigo	
Hjertesykdommer		<u>Vanlige</u> Hjerteinfarkt (inkludert akutt) ^{^, ◇} , hjertesvikt
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotensjon [◇]	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose [◇] , lungeemboli ^{^, ◇} , hypotensjon [◇]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné [◇]	<u>Vanlige</u> Dyspné [◇]

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré [◇] , kvalme [◇] , oppkast [◇] , forstoppelse <u>Vanlige</u> Abdominal smerter [◇]	<u>Vanlige</u> Diaré [◇] , abdominalsmerter [◇] , forstoppelse
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett (inkludert allergisk dermatitt), kløe <u>Vanlige</u> Svetting om natten, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, rygg smerter <u>Vanlige</u> Artralgi, smerter i ekstremitetene, muskelsvakhet [◇]	<u>Vanlige</u> Rygg smerter, muskelsvakhet [◇] , artralgi, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [◇]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni [◇] , perifert ødem, influensalignende syndrom (inkludert pyreksi [◇] , hoste) <u>Vanlige</u> Frysninger	<u>Vanlige</u> Pyreksi [◇] , asteni [◇] , fatigue

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[◇]Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved mantelcellelymfom

Algoritme brukt ved mantelcellelymfom:

- Kontrollert fase 2-studie ved mantelcellelymfom
 - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5\%$ av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 2 % forskjell i andel mellom lenalidomid- og kontrollgruppen
 - Alle behandlingsrelaterte grad 3 eller 4 bivirkninger hos $\geq 1\%$ av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 1,0 % forskjell i andel mellom lenalidomid- og kontrollgruppen
 - Alle behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos $\geq 1\%$ av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 1,0 % forskjell i andel mellom lenalidomid- og kontrollgruppen
- Fase 2-enkeltarm studie ved mantelcellelymfom
 - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5\%$ av forsøkspersonene
 - Alle behandlingsrelaterte grad 3 eller 4 bivirkninger rapportert hos 2 eller flere av forsøkspersonene
 - Alle alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos 2 eller flere av forsøkspersonene

Sammendrag i tabellform for kombinasjonsbehandling ved FL

Følgende tabell er basert på data innhentet i hovedstudiene (NHL-007 og NHL-008) ved bruk av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab hos pasienter med follikulært lymfom.

Tabell 5: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med follikulært lymfom behandlet med lenalidomid i kombinasjon med rituksimab

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Infeksjon i øvre luftveier <u>Vanlige</u> Pneumoni [◇] , influensa, bronkitt, sinusitt, urinveisinfeksjon	<u>Vanlige</u> Pneumoni [◇] , sepsis [◇] , lungeinfeksjon, bronkitt, gastroenteritt, sinusitt, urinveisinfeksjon, cellulitt [◇]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Svært vanlige</u> Tumor flare-reaksjon [^] <u>Vanlige</u> Plateepitelkarsinom i hud ^{◇,^,+}	<u>Vanlige</u> Basalcellekarsinom ^{^,◇}
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◇} , anemi [◇] , trombocytopeni [^] , leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◇} <u>Vanlige</u> Anemi [◇] , trombocytopeni [^] , febril nøytropeni [◇] , pancytopeni, leukopeni ^{**} , Lymfopeni ^{***}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt, hypokalemi <u>Vanlige</u> Hypofosfatemi, dehydrering	<u>Vanlige</u> Dehydrering, hyperkalsemi [◇] , hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> Depresjon, insomni	
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hodepine, svimmelhet <u>Vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi	<u>Vanlige</u> Synkope
Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Arytmi [◇]	
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotensjon	<u>Vanlige</u> Lungeemboli ^{^,◇} , hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné [◊] , hoste, <u>Vanlige</u> Orofaryngeale smerter, dysfoni	<u>Vanlige</u> Dyspné [◊]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Abdominalsmerter [◊] , diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, dyspepsi <u>Vanlige</u> Øvre abdominalsmerter, stomatitt, munntørhet	<u>Vanlige</u> Abdominalsmerter [◊] , diaré, forstoppelse, stomatitt
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett*, kløe <u>Vanlige</u> Tørr hud, nattsvette, erytem	<u>Vanlige</u> Utslett*, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, rygg smerter, artralgi <u>Vanlige</u> Smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter	<u>Vanlige</u> Muskelsvakhet, nakkesmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Akutt nyreskade [◊]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem <u>Vanlige</u> Sykdomsfølelse, frysninger	<u>Vanlige</u> Fatigue, asteni
Undersøkelser	<u>Svært vanlige</u> Økt alaninaminotransferase <u>Vanlige</u> Vekttap, økt bilirubin i blod	

^Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger Algoritme brukt ved follikulært lymfom:

Kontrollert – fase 3-studie:

- NHL-007 Bivirkninger – alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5,0$ % av forsøkspersonene i lenalidomid/rituksimab-armen og minst 2,0 % høyere frekvens (%) i lenalidomidarmen sammenlignet med kontrollarmen – (sikkerhetspopulasjon)
- NHL-007 Bivirkninger grad 3/4– alle behandlingsrelaterte bivirkninger med minst 1,0 % av forsøkspersonene i lenalidomid/rituksimab-armen og minst 1,0 % høyere frekvens i lenalidomidarmen sammenlignet med kontrollarmen – (sikkerhetspopulasjon)
- NHL-007 Alvorlige bivirkninger – alle alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger med minst 1,0 % av forsøkspersonene i lenalidomid/rituksimab-armen og minst 1,0 % høyere frekvens i

- lenalidomidarmen sammenlignet med kontrollarmen – (sikkerhetspopulasjon)
- FL enkeltarm – fase 3-studie:
- NHL-008 Bivirkninger – Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5,0$ % av forsøkspersonene
 - NHL-008 Bivirkninger grad 3/4 – Alle behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3/4 rapportert hos $\geq 1,0$ % av forsøkspersonene
 - NHL-008 Alvorlige bivirkninger – Alle alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos $\geq 1,0$ % av forsøkspersoner
- ◊ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved follikulært lymfom
- * Gjelder kun alvorlige bivirkninger
- Utslett inkluderer foretrukne betegnelser for utslett og makulapapuløst utslett
- *** Leukopeni inkluderer foretrukne betegnelser for leukopeni og redusert leukocyttall
- *** Lymfopeni inkluderer foretrukne betegnelser for lymfopeni og redusert lymfocytall

Sammendrag i tabellform av bivirkninger etter markedsføring

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene identifisert i de kliniske hovedstudiene, er følgende tabell basert på data innhentet etter markedsføring.

Tabell 6: Bivirkninger rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med lenalidomid

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		<u>Sjeldne</u> Tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Ikke kjent</u> Ervervet hemofili	
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Sjeldne</u> Anafylaktisk reaksjon [^] <u>Ikke kjent</u> Avstøting av transplanterte organer	<u>Sjeldne</u> Anafylaktisk reaksjon [^]
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypertyreose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> Pulmonal hypertensjon	<u>Sjeldne</u> Pulmonal hypertensjon <u>Ikke kjent</u> Interstitiell pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer		<u>Ikke kjent</u> Pankreatitt, gastrointestinal perforasjon (inkludert

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger / frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / frekvens
		perforasjon av divertikkel, tarm og tykktarm) [^]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Ikke kjent</u> Akutt leversvikt [^] , toksisk hepatitt [^] , cytolytisk hepatitt [^] , kolestatisk hepatitt [^] , blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt [^]	<u>Ikke kjent</u> Akutt leversvikt [^] , toksisk hepatitt [^]
Hud- og underhudssykdommer		<u>Mindre vanlige</u> Angioødem <u>Sjeldne</u> Stevens-Johnson syndrom [^] , toksisk epidermal nekrolyse [^] <u>Ikke kjent</u> Leukocytoklastisk vaskulitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer [^]

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenisitet

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogen virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige og livstruende fosterskader. Hos aper forårsaket lenalidomid misdannelser som ligner de som er beskrevet med talidomid (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom lenalidomid tas under graviditet, kan det forventes at lenalidomid vil ha teratogen effekt hos mennesker.

Nøytropeni og trombocytopeni

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter som har gjennomgått ASCT og får vedlikeholdsbehandling med lenalidomid*

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter ASCT er assosiert med en høyere frekvens av nøytropeni grad 4 sammenlignet med vedlikeholdsbehandling med placebo (henholdsvis 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 16,4 % vs. 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelatert nøytropeni som medførte seponering av lenalidomid, ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % av pasientene i CALGB 100104 og 2,4 % av pasientene i IFM 2005-02. Febril nøytropeni grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo i de to studiene (henholdsvis 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % vs. 0 % i IFM 2005-02).

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter ASCT er assosiert med en høyere frekvens av trombocytopeni grad 3 eller 4 sammenlignet med vedlikeholdsbehandling med placebo (henholdsvis 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 13,0 % vs. 2,9 % i IFM 2005-02).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason*

Nøytropeni grad 4 ble observert i mindre grad i RVD-gruppen enn i sammenligningsgruppen Rd (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril nøytropeni grad 4 ble rapportert med tilsvarende frekvens i RVD- og Rd-gruppen (0,0 % vs. 0,4 %).

Trombocytopeni grad 3 eller 4 ble observert i større grad i RVd-gruppen enn i sammenligningsgruppen Rd (17,2 % vs. 9,4 %).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med deksametason*

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose er assosiert med en lavere frekvens av nøytropeni grad 4 (8,5 % for Rd og Rd18, sammenlignet med MPT (15 %). Det ble observert få tilfeller av febril nøytropeni grad 4 (0,6 % for Rd og Rd18, sammenlignet med 0,7 % for MPT).

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose er assosiert med en lavere frekvens av trombocytopeni grad 3 og 4 (8,1 % for Rd og Rd18), sammenlignet med MPT (11,1 %).

- *Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandles med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison*

Kombinasjonen av lenalidomid med melfalan og prednison hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose er assosiert med en høyere frekvens av nøytropeni grad 4 (34,1 % for MPR+R/MPR+p) sammenlignet med MPp+p (7,8 %). Det ble observert en høyere frekvens av febril nøytropeni grad 4 (1,7 % for MPR+R/MPR+p sammenlignet med 0,0 % for MPp+p).

Kombinasjonen av lenalidomid med melfalan og prednison hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose er assosiert med en høyere frekvens av trombocytopeni grad 3 og 4 (40,4 % for MPR+R/MPR+p) sammenlignet med MPp+p (13,7 %)

- *Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling*

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 4 (5,1 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 0,6 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason). Det ble observert få episoder med febril nøytropeni grad 4 (0,6 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 0,0 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason).

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose er assosiert med en høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 og 4 (henholdsvis 9,9 % og 1,4 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/deksametason sammenlignet med 2,3 % og 0,0 % hos pasienter behandlet med placebo/deksametason).

- *Pasienter med myelodysplastisk syndrom*

Hos pasienter med myelodysplastisk syndrom er lenalidomid assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller 4 (74,6 % hos pasienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 14,9 % hos pasienter som fikk placebo i fase 3-studien). Det ble observert episoder med febril nøytropeni grad 3 eller 4 hos 2,2 % av pasienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 0,0 % av pasienter som fikk placebo). Lenalidomid er assosiert med en høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 eller 4 (37 % hos pasienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 1,5 % hos pasienter som fikk placebo i fase 3-studien).

- *Pasienter med mantelcellelymfom*

Hos pasienter med mantelcellelymfom er lenalidomid assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller 4 (43,7 % hos pasienter som ble behandlet med lenalidomid sammenlignet med 33,7 % hos pasienter i kontrollgruppen i fase 2-studien). Det ble observert episoder med febril nøytropeni grad 3 eller 4 hos 6,0 % av pasienter behandlet med lenalidomid sammenlignet med 2,4 % av pasienter i kontrollgruppen.

- *Pasienter med follikulært lymfom*

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab ved follikulært lymfom er assosiert med en høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller 4 (50,7 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 12,2 % hos pasienter behandlet med placebo/rituksimab). Alle tilfeller av nøytropeni grad 3 eller 4 var reversible ved å avbryte eller redusere dosen og/eller igangsette støttebehandling med vekstfaktorer. I tillegg ble det observert få tilfeller av febril nøytropeni (2,7 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 0,7 % hos pasienter behandlet med placebo/rituksimab).

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab er også assosiert med en høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 eller 4 (1,4 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 0 % hos pasienter behandlet med placebo/rituksimab).

Venøs tromboembolisme

En økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli er assosiert med bruk av kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose, og i mindre grad hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison eller hos pasienter med myelomatose eller myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom behandlet med lenalidomid monoterapi (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av erytropoetiske midler eller en anamnese med dyp venetrombose kan også øke tromboserisikoen hos disse pasientene.

Hjerteinfarkt

Hjerteinfarkt er rapportert hos pasienter som får lenalidomid, spesielt ved kjente risikofaktorer.

Blødningsforstyrrelser

Blødningsforstyrrelser er oppført under flere organklasser: Sykdommer i blod og lymfatiske organer, nevrologiske sykdommer (intrakranielle blødninger), sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (epistakse), gastrointestinale sykdommer (gingival blødning, hemorroideblødning, rektal blødning), sykdommer i nyre og urinveier (hematuri), skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer (kontusjon) og karsykdommer (ekchymose).

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner, inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert ved bruk av lenalidomid. En mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen.

Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med talidomidbehandling bør ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

Ny primær malignitet

I kliniske undersøkelser av tidligere behandlede myelomatosepasienter med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller, hovedsakelig bestående av basalcelle- eller plateepitelkreft.

Akutt myeloid leukemi

- *Myelomatose*

Tilfeller av AML er observert i kliniske studier av nydiagnostisert myelomatose hos pasienter som får lenalidomidbehandling i kombinasjon med melfalan eller rett etter HDM/ASCT (se pkt. 4.4). Denne økningen ble ikke observert i kliniske studier av nydiagnostisert myelomatose hos pasienter som får lenalidomid i kombinasjon med deksametason sammenlignet med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison.

- *Myelodysplastisk syndrom*

Variabler ved baseline inkludert kompleks cytogenetikk og TP53-mutasjon, er forbundet med progresjon til AML hos forsøkspersoner som er transfusjonsavhengige og har et Del (5q)-avvik (se pkt. 4.4). Anslått kumulativ risiko for progresjon til AML etter 2 år var 13,8 % hos pasienter med et isolert Del (5q)-avvik sammenlignet med 17,3 % hos pasienter med Del (5q) og ett annet ytterligere cytogenetisk avvik og 38,6 % hos pasienter med en kompleks karyotype.

I en post-hoc-analyse av en klinisk studie av lenalidomid ved myelodysplastisk syndrom, var den anslåtte forekomsten av progresjon til AML etter 2 år 27,5 % hos pasienter med IHC-p53-positivitet og 3,6 % hos pasienter med IHC-p53-negativitet ($p = 0,0038$). Hos pasientene med IHC-p53-positivitet ble det observert en lavere forekomst av progresjon til AML blant pasienter som oppnådde transfusjonsuavhengig respons (11,1 %) sammenlignet med ikke-respondere (34,8 %).

Leversykdom

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring (frekvens ikke kjent): akutt leversvikt og kolestase (begge potensielt fatale), toksisk hepatitt, cytolytisk hepatitt og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt.

Rabdomyolyse

Sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er observert, noen av dem når lenalidomid ble gitt sammen med et statin.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

Det er rapportert tilfeller av hypotyreose og tilfeller av hypertyreose (se pkt. 4.4 Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen).

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

I studie MCL-002 fikk ca. 10 % av pasienter som ble behandlet med lenalidomid, tumor flare-reaksjon (TFR), sammenlignet med 0 % i kontrollgruppen. De fleste hendelsene oppsto i syklus 1, alle ble vurdert som behandlingsrelaterte og de fleste var av grad 1 eller 2. Pasienter med høy MIPI ved diagnostisering eller store tumorer (minst én lesjon på ≥ 7 cm som lengste diameter) ved baseline, kan ha risiko for TFR. I studie MCL-002 ble tumorlysesyndrom (TLS) rapportert hos én pasient i hver av behandlingsgruppene. I støttestudien MCL-001 fikk ca. 10 % av pasienter som ble behandlet med lenalidomid, TFR. Alle ble rapportert som alvorlighetsgrad 1 eller 2 og alle ble vurdert som behandlingsrelaterte. De fleste hendelsene oppsto i syklus 1. Det var ingen rapporter om TLS i studie MCL-001 (se pkt. 4.4).

I studien NHL-007 ble TFR rapportert hos 19/146 (13,0 %) av pasienter i lenalidomid/rituksimab-armen mot 1/148 (0,7 %) pasienter i placebo/rituksimab-armen. De fleste tilfeller av TFR (18 av 19) som ble rapportert i lenalidomid/rituksimab-armen, forekom i løpet av de to første behandlingssyklusene. Én FL-pasient i lenalidomid/rituksimab-armen opplevde en TFR-hendelse av grad 3 mot ingen pasienter i placebo/rituksimab-armen. I studien NHL-008 fikk 7/177 (4,0 %) av FL-pasientene TFR (3 rapporter var grad 1 og 4 rapporter var grad 2, mens 1 rapport ble vurdert som alvorlig). I studien NHL-007 forekom TLS hos 2 FL-pasienter (1,4 %) i lenalidomid/rituksimab-armen og ingen FL-pasienter i placebo/rituksimab-armen; ingen av pasientene hadde en hendelse av grad 3 eller 4. TLS forekom hos 1 FL-pasient (0,6 %) i studien NHL-008. Denne enkelthendelsen ble identifisert som en alvorlig bivirkning av grad 3. Ingen pasienter måtte seponere lenalidomid/rituksimab-behandlingen grunnet TFR eller TLS i studien NHL-007.

Gastrointestinale sykdommer

Det er rapportert gastrointestinale perforasjoner under behandling med lenalidomid. Gastrointestinale perforasjoner kan føre til septiske komplikasjoner og kan være forbundet med fatalt utfall.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver

mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke spesifikke erfaringer med håndtering av overdosering av lenalidomid hos pasienter, selv om noen pasienter i dosefinnende studier ble eksponert for inntil 150 mg og i enkeltdosestudier ble eksponert for inntil 400 mg. Den dosebegrensende toksisiteten i disse studiene var i det vesentlige hematologisk. Dersom det skjer en overdosering anbefales støttende pleie.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver. ATC-kode: L04AX04.

Virkningsmekanisme

Lenalidomid bindes direkte til cereblon, en komponent i et cullin-ring-E3-ubiquitinligase enzymkompleks som omfatter deoksyribonukleinsyre (DNA)-skadebindende protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og cullinregulator 1 (Roc1). I hematopoetiske celler rekrutterer lenalidomidbinding til cereblon substratproteinene aiolos og ikaros, lymfoidtranskripsjonsfaktorer, noe som fører til ubiquitinerings og påfølgende nedbrytning av disse, som gir direkte cytotoxiske og immunmodulerende effekter.

Spesifikt hemmer lenalidomid proliferasjon og øker apoptose av visse hematopoetiske tumorceller (herunder MM-plasmatumorceller, tumorceller i follikulært lymfom og tumorceller med delesjoner i kromosom 5), forsterker T-celle- og NK (naturlige dreperceller)-celle-mediert immunitet og øker antallet av NK-, T- og NKT-celler. Ved MDS Del (5q) hemmer lenalidomid klonale avvik selektivt ved å øke apoptosen av Del (5q)-celler. Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab øker antikropp-avhengig cellulær toksisitet (ADCC) og direkte tumorapoptose i follikulære lymfomceller.

Virkningsmekanismen til lenalidomid inkluderer også ytterligere aktiviteter som antiangiogene og proerytropoetiske egenskaper. Lenalidomid hemmer angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller og dannelsen av mikrokår, øker føtal hemoglobinproduksjon i CD34+ hematopoetiske stamceller og hemmer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6) i monocytter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lenalidomids effekt og sikkerhet har blitt evaluert i seks fase-3-studier ved nydiagnostisert myelomatose, to fase-3-studier ved tilbakefall av refraktær myelomatose, en fase 3-studie og en fase 2-studie ved myelodysplastisk syndrom og en fase 2-studie ved mantelcellelymfom og en fase 3- og en fase 3b-studie ved iNHL, som beskrevet nedenfor.

Nydiagnostisert myelomatose

- *Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos pasienter som har gjennomgått ASCT*

Effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid ble vurdert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppe, placebokontrollerte fase-3-studier med 2 grupper: CALGB 100104 og IFM 2005-02.

CALGB 100104

Pasienter mellom 18 og 70 år med aktiv behandlingskrevende MM og uten tidligere progresjon etter innledende behandling, kunne inkluderes.

Innen 90–100 dager etter ASCT ble pasientene randomisert 1:1 til å få vedlikeholdsbehandling med enten lenalidomid eller placebo. Vedlikeholdsdosen var 10 mg én gang daglig på dag 1–28 av gjentatte 28-dagers sykluser (økt opp til 15 mg én gang daglig etter 3 måneder uten dosebegrensende toksisitet), og behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) fra randomisering til dato for progresjon eller død (det som forekom først). Studien var ikke drevet for endepunktet for totaloverlevelse. Totalt 460 pasienter ble randomisert: 231 pasienter til lenalidomid og 229 pasienter til placebo. De demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var balanserte i begge grupper.

Studien ble avblinded i henhold til anbefalingene fra dataovervåkingskomiteen etter å ha overgått terskelen for en forhåndsplanlagt interimanalyse av PFS. Etter avblinding kunne pasientene i placebogruppen krysse over for å motta lenalidomid før sykdomsprogresjon.

Resultatene av PFS ved avblinding, etter en forhåndsplanlagt interimanalyse, med sluttdato onsdag 17. desember 2009 (15,5 måneders oppfølging), viste en 62 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i lenalidomids favør (HR = 0,38; 95 % KI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Median total PFS var 33,9 måneder (95 % KI NE, NE) i lenalidomidgruppen sammenlignet med 19,0 måneder (95 % KI 16,2, 25,6) i placebogruppen.

PFS-fordelen ble observert både i undergruppen med pasienter med CR (komplett respons) og i undergruppen med pasienter som ikke hadde oppnådd CR.

Resultatene av studien, med cut-off dato 1. februar 2016, er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Sammendrag av samlede effektdata

	Lenalidomid (n = 231)	Placebo (n = 229)
PFS vurdert av utprøver		
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,61 (0,48, 0,78); <0,001	
Total overlevelse		
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
8-år overlevelsesandel, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	
Oppfølging		
Median ^f (min., maks.), måneder: alle overlevende pasienter	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

KI = konfidensintervall; HR = risikoforhold; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kan ikke anslås; OS = totaloverlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse;

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % KI rundt median.

^c Basert på Cox proporsjonal risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med angitte behandlingsgrupper.

^d p-verdi er basert på ustratifisert log-ranktest av Kaplan-Meier-kurveforskjeller mellom angitte behandlingsgrupper.

^e Utredningsendepunkt (PFS2). Lenalidomid mottatt av forsøkspersoner i placebogruppen som krysset over før PD ved avblinding av studien, ble ikke vurdert som en andrelinjebehandling.

^f Median oppfølging etter ASCT for alle overlevende forsøkspersoner.

Data cut: 17. des. 2009 og 1. feb. 2016

IFM 2005-02

Pasienter < 65 år ved diagnostisering som hadde gjennomgått ASCT og hadde oppnådd en respons med minst stabil sykdom ved tidspunktet for hematologisk bedring, kunne inkluderes. Pasientene ble randomisert 1:1 til å få vedlikeholdsbehandling med enten lenalidomid eller placebo (10 mg én gang daglig på dag 1–28 av gjentatte 28-dagers sykluser økt opp til 15 mg én gang daglig etter 3 måneder uten dosebegrensende toksisitet) etter 2 kurer med konsolidasjonsbehandling med lenalidomid (25 mg/døgn, dag 1–21 av en 28-dagers syklus). Behandling skulle fortsette frem til sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet var PFS fra randomisering til dato for progresjon eller død (det som forekom først). Studien var ikke drevet for endepunktet for totaloverlevelse. Totalt 614 pasienter ble randomisert: 307 pasienter til lenalidomid og 307 pasienter til placebo.

Studien ble avblinded i henhold til anbefalingene fra dataovervåkingskomiteen etter å ha overgått terskelen for en forhåndsplanlagt interimanalyse av PFS. Etter avblinding ble pasientene som fikk placebo, ikke krysset over til lenalidomidbehandling før progressiv sykdom. Lenalidomidgruppen ble seponert, som et proaktivt sikkerhetstiltak, etter observasjon av en ubalanse i SPM-er (se pkt. 4.4).

Resultatene av PFS ved avblinding, etter en forhåndsplanlagt interimanalyse, med sluttdato onsdag 7. juli 2010 (31,4 måneders oppfølging), viste en 48 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i lenalidomids favør (HR = 0,52; 95 % KI 0,41, 0,66; $p < 0,001$). Median total PFS var 40,1 måneder (95 % KI 35,7, 42,4) i lenalidomidgruppen sammenlignet med 22,8 måneder (95 % KI 20,7, 27,4) i placebogruppen.

PFS-fordelen var mindre i undergruppen med pasienter med CR enn i undergruppen med pasienter som ikke hadde oppnådd CR.

Den oppdaterte PFS med sluttdato 1. februar 2016 (96,7 måneders oppfølging) fortsetter å vise en PFS-fordel: HR = 0,57 (95 % KI 0,47, 0,68; $p < 0,001$). Median total PFS var 44,4 måneder (39,6, 52,0) i lenalidomidgruppen sammenlignet med 23,8 måneder (95 % KI 21,2, 27,3) i placebogruppen. For PFS2 var den observerte HR 0,80 (95 % KI 0,66, 0,98; $p = 0,026$) for lenalidomid sammenlignet med placebo. Median total PFS2 var 69,9 måneder (95 % KI 58,1, 80,0) i lenalidomidgruppen sammenlignet med 58,4 måneder (95 % KI 51,1, 65,0) i placebogruppen. For OS var den observerte HR 0,90: (95 % KI 0,72, 1,13; $p = 0,355$) for lenalidomid sammenlignet med placebo. Median total overlevelsestid var 105,9 måneder (95 % KI 88,8, NE) i lenalidomidgruppen sammenlignet med 88,1 måneder (95 % KI 80,7, 108,4) i placebogruppen.

- *Lenalidomid i kombinasjon med deksametason hos pasienter hvor stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt*

SWOG S0777-studien evaluerte bortezomib som tillegg til et utgangspunkt med lenalidomid og deksametason, som innledende behandling, etterfulgt av videre Rd-behandling frem til sykdomsprogresjon, hos pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose hvor transplantasjon ikke var aktuelt eller hvor transplantasjon var aktuelt, men hvor det ikke var planlagt umiddelbar transplantasjon.

Pasientene i gruppen med lenalidomid, bortezomib og deksametason (RVd) fikk lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1–14, intravenøs bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11, og deksametason 20 mg/dag oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av gjentatte 21-dagers sykluser i opptil åtte 21-dagers sykluser (24 uker). Pasientene i gruppen med lenalidomid og deksametason (Rd) fikk lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser i opptil seks 28-

dagers sykluser (24 uker). Pasientene i begge grupper tok videre Rd: lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser. Behandlingen skulle fortsette frem til sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS). Totalt 523 pasienter ble inkludert i studien, og 263 pasienter ble randomisert til RVd og 260 pasienter ble randomisert til Rd. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var godt balansert mellom gruppene.

Resultatene for PFS, vurdert av IRAC, ved tidspunkt for den primære analysen, med sluttdato 5. november 2015 (50,6 måneders oppfølging), viste en 24 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av RVd (HR = 0,76; 95 % KI 0,61, 0,94; $p < 0,010$). Median total PFS var 42,5 måneder (95 % KI 34,0, 54,8) i RVd-gruppen og 29,9 måneder (95 % KI 25,6, 38,2) i Rd-gruppen. Fordelen ble observert uavhengig av om stamcelletransplantasjon var aktuelt.

Resultatene av studien, med sluttdato 1. desember 2016, hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 69,0 måneder, er presentert i tabell 8. Fordelen i favør av RVd ble observert uavhengig av om stamcelletransplantasjon var aktuelt.

Tabell 8: Sammendrag av samlede effektdata

	Innledende behandling	
	RVd (3-ukers sykluser x 8) (n = 263)	Rd (4-ukers sykluser x 6) (n = 260)
PFS vurdert av IRAC (måneder)		
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Totaloverlevelse (måneder)		
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^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)
Oppfølging (måneder)		
Median ^e (min., maks.): alle pasienter	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

KI = konfidensintervall; HR = risikoforhold; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kan ikke anslås; OS = totaloverlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b Tosidig 95 % KI rundt median tid.

^c Basert på ustratifisert Cox proporsjonal risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper (RVd:Rd).

^d p-verdi er basert på ustratifisert log-ranktest.

^e Median oppfølging ble beregnet fra dato for randomisering.

Data sluttdato = 1. desember 2016.

Oppdaterte OS-resultater, med sluttdato 1. mai 2018 (84,2 måneder median oppfølging for overlevende forsøkspersoner), fortsatte å vise en OS-fordel i favør av RVd: HR = 0,73 (95 % KI 0,57, 0,94; $p = 0,014$). Andelen av forsøkspersoner som var i live etter 7 år var 54,7 % i RVd-gruppen og 44,7 % i Rd-gruppen.

- *Lenalidomid i kombinasjon med deksametason hos pasienter hvor stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt*

Sikkerhet og effekt av lenalidomid ble vurdert i en multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie med 3 grupper (MM-020) hos pasienter som var minst 65 år eller eldre, eller hvis yngre enn 65 år, hvor stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt fordi de avsto å gjennomgå stamcelletransplantasjon eller fordi stamcelletransplantasjon ikke var tilgjengelig for pasienten på grunn av kostnader eller andre årsaker. Studien (MM-020) sammenlignet lenalidomid og deksametason (Rd) gitt med 2 forskjellige varigheter (dvs. frem til sykdomsprogresjon [gruppe Rd] eller i inntil atten 28-dagers sykluser [72 uker, gruppe Rd18]) med melfalan, prednison og talidomid (MPT) i maksimalt tolv 42-dagers sykluser (72 uker). Pasienter ble randomisert (1:1:1) til 1 av 3 behandlingsgrupper. Pasientene ble stratifisert ved randomisering etter alder (≤ 75 eller > 75 år), stadium (ISS-stadium I og II eller stadium III) og land.

Pasientene i gruppene Rd og Rd18 tok 25 mg lenalidomid én gang daglig på dag 1 til 21 av 28-dagers sykluser i henhold til protokollgruppe. En dose på 40 mg deksametason ble gitt én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus. Startdose og regime for Rd og Rd18 ble justert etter alder og nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Pasienter >75 år fikk en dose på 20 mg deksametason én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus. Alle pasienter fikk tromboseprofylakse (lavmolekylært heparin, warfarin, heparin, lavdose acetylsalisylsyre) i studien.

Det primære effektendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS). Totalt 1623 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 535 pasienter randomisert til Rd, 541 pasienter randomisert til Rd18 og 547 pasienter randomisert til MPT. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baselinekarakteristika var godt balanserte i alle 3 grupper. Generelt hadde forsøkspersonene sykdom i avansert stadium: av den samlede studiepopulasjonen hadde 41 % ISS-stadium III og 9 % alvorlig nyresvikt (kreatininclearance [Clcr] < 30 ml/min). Median alder var 73 år i de 3 gruppene.

I en oppdatert analyse av PFS, PFS2 og OS med sluttdato 3. mars 2014, hvor median oppfølgningstid for alle overlevende forsøkspersoner var 45,5 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 9:

Tabell 9: Sammendrag av samlede effektdata

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	MPT (n = 547)
PFS vurdert av utprøver – (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI) ^b	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
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		
PFS2^e – (måneder)			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI) ^b	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
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		
Totaloverlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
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		
Oppfølging (måneder)			

Median ^f (min., maks.): alle pasienter	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0,0, 64,2)
Myelomrespons^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)
Varighet av respons - (måneder)^h			
Median ^a (95 % KI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelombehandling; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; d = lavdose deksametason;

HR = risikoforhold; IMWG = International Myeloma Working Group – internasjonal

myelomatosearbeidsgruppe; IRAC = Independent Response Adjudication Committee – uavhengig

responsbedømmelseskommité; M = melfalan; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kan ikke anslås; OS =

totaloverlevelse; P = prednison; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = delvis respons; R = lenalidomid; Rd =

Rd gitt frem til dokumentasjon av progressiv sykdom; Rd18 = Rd gitt i ≥ 18 sykluser; SE = standardavvik; T =

talidomid; VGPR = svært god delvis respons; vs. = versus.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

^b 95 % KI rundt median.

^c Basert på Cox proporsjonal risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med angitte behandlingsgrupper.

^d p-verdi er basert på ustratifisert log-ranktest av Kaplan-Meier-kurveforskjeller mellom angitte behandlingsgrupper.

^e Utredningsendepunkt (PFS2).

^f Median er univariatstatistisk uten justering for utelatelse.

^g Beste vurdering av bedømt respons i studiens behandlingsfase (for definisjoner i hver responskategori, data sluttdato = 24. mai 2013).

^h Data sluttdato 24. mai 2013.

- *Lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison etterfulgt av vedlikeholdsbehandling hos pasienter hvor transplantasjon ikke var aktuelt*

Sikkerhet og effekt av lenalidomid ble vurdert i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, fase 3-studie med 3 grupper (MM-015) hos pasienter som var 65 år eller eldre og hadde serumkreatinin $< 2,5$ mg/dl. Studien sammenlignet lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison (MPR) med eller uten lenalidomid vedlikeholdsbehandling frem til sykdomsprogresjon, med melfalan og prednison i maksimalt 9 sykluser. Pasienter ble randomisert i forholdet 1:1:1 til én av 3 behandlingsgrupper. Pasienter ble stratifisert ved randomisering etter alder (≤ 75 eller > 75 år) og stadium (ISS-stadium I og II eller stadium III).

Denne studien undersøkte bruk av kombinasjonsbehandlingen MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser og lenalidomid 10 mg/dag oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser) som induksjonsbehandling, i inntil 9 sykluser. Pasienter som fullførte 9 sykluser eller ikke var i stand til å fullføre 9 sykluser på grunn av intoleranse, fikk vedlikeholdsbehandling og startet med 10 mg lenalidomid oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser frem til sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS). Totalt 459 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 152 pasienter randomisert til MPR+R, 153 pasienter randomisert til MPR+p og 154 pasienter randomisert til MPp+p. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var godt balanserte i alle 3 grupper, og ca. 50 % av pasientene inkludert i hver gruppe hadde følgende karakteristika: ISS-stadium III og kreatininclearance < 60 ml/min. Median alder var 71 år i MPR+R- og MPR+p-gruppene og 72 år i MPp+p-gruppen.

I en analyse av PFS, PFS2, OS med sluttdato i april 2013, hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 62,4 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 10:

Tabell 10: Sammendrag av samlede effektdata

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
PFS vurdert av utprøver – (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
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) ^a			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
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		
Totaloverlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95 % KI]; p-verdi			
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		
Oppfølging (måneder)			
Median (min., maks.): alle pasienter	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Myelomrespons vurdert av utprøveren (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil sykdom (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respons kan ikke anslås (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Varighet av respons vurdert av utprøveren (CR+PR) – (måneder)			
Median ^a (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; HR = risikoforhold; M = melfalan; NE = kan ikke anslås; OS = totaloverlevelse; p = placebo; P = prednison;

PD = progressiv sykdom; PR = delvis respons; R = lenalidomid; SD = stabil sykdom; VGPR = svært god delvis respons.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat.

□PFS2 (et utredningsendepunkt) ble definert for alle pasienter (ITT) som tid fra randomisering til oppstart av 3. linje antimyelombehandling (AMT) eller dødsfall for alle randomiserte pasienter

Støttende studier av nydiagnostisert myelomatose

En åpen, randomisert, multisenter fase 3-studie (ECOG E4A03) ble gjennomført hos 445 pasienter med nydiagnostisert myelomatose. 222 pasienter ble randomisert til lenalidomid/lavdose deksametason, og 223 ble randomisert til lenalidomid/standarddose deksametason. Pasienter randomisert til lenalidomid/standarddose

deksametason fikk 25 mg lenalidomid én gang daglig på dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, pluss 40 mg deksametason én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 i hver 28-dagers syklus de 4 første syklusene. Pasienter randomisert til lenalidomid/lavdose deksametason fikk 25 mg lenalidomid én gang daglig på dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, pluss 40 mg lavdose deksametason én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers syklus. I lenalidomid/lavdose deksametasongruppen hadde 20 pasienter (9,1 %) minst ett doseavbrudd sammenlignet med 65 pasienter (29,3 %) i lenalidomid/standarddose deksametasongruppen.

I en post-hoc-analyse ble det observert lavere mortalitet i lenalidomid/lavdose deksametasongruppen 6,8 % (15/220) sammenlignet med lenalidomid/standarddose deksametasongruppen 19,3 % (43/223) i pasientgruppen med nydiagnostisert myelomatose etter en median oppfølging på 72,3 uker.

Etter lengre oppfølging syntes imidlertid forskjellen i totaloverlevelse i favør av lenalidomid/lavdose deksametason å bli mindre.

Myelomatose med minst én tidligere behandling

Effekt og sikkerhet for lenalidomid ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, parallellgruppekontrollerte fase 3-studier (MM-009 og MM-010) av behandling med lenalidomid pluss deksametason mot behandling med bare deksametason hos tidligere behandlede pasienter med myelomatose. Av 353 pasienter i MM-009- og MM-010-studiene som fikk lenalidomid/deksametason, var 45,6 % 65 år eller eldre. Av de 704 pasientene som ble evaluert i MM-009- og MM-010-studiene, var 44,6 % 65 år eller eldre.

I begge studiene tok pasientene i lenalidomid/deksametasongruppen (len/deks) 25 mg lenalidomid oralt én gang daglig på dag 1 til 21 og en tilsvarende placebokapsel én gang daglig på dag 22 til 28 i hver 28-dagers syklus. Pasienter i placebo/deksametasongruppen (placebo/deks) tok 1 placebokapsel på dag 1 til 28 i hver 28-dagers syklus. Pasienter i begge behandlingsgruppene tok 40 mg deksametason oralt én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 i hver 28-dagers syklus i de 4 første behandlingssyklusene. Dosen ble redusert til 40 mg deksametason oralt én gang daglig på dag 1 til 4 i hver 28-dagers syklus etter de 4 første behandlingssyklusene. I begge studiene skulle behandlingen fortsettes til progresjon av sykdommen. I begge studiene var det tillatt å justere dosen basert på kliniske funn og laboratoriefunn.

Det primære effektendepunktet i begge studiene var tid til progresjon (TTP). Totalt ble 353 pasienter evaluert i MM-009-studien; 177 i len/deks-gruppen og 176 i placebo/deks-gruppen, og totalt 351 pasienter ble evaluert i MM-010-studien; 176 i len/deks-gruppen og 175 i placebo/deks-gruppen.

I begge studiene var demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika sammenlignbare i len/deks- og placebo/deks-gruppene. Begge pasientpopulasjoner hadde en medianalder på 63 år, med et sammenlignbart forhold mellom mannlige og kvinnelige pasienter. ECOG-funksjonsstatus var sammenlignbar i gruppene, det samme var antall og type tidligere behandlinger.

Forhåndsplanlagte interimanalyser av begge studiene viste at len/deks var statistisk signifikant bedre ($p < 0,00001$) enn bare deksametason med henblikk på primært effektendepunkt, TTP (median oppfølgingstid 98,0 uker). Andelen av komplett respons og samlet respons var også i begge studier signifikant høyere i len/deks-gruppen enn i placebo/deks-gruppen. Resultatene av disse analysene førte til en avblinding i begge studier for å gi pasientene i placebo/deks-gruppen mulighet til å få behandling med len/deks-kombinasjonen.

Det ble gjennomført en utvidet oppfølgingsanalyse av effekt med median oppfølging på 130,7 uker. Tabell 11 gir et sammendrag av resultatene fra oppfølgingsanalysen av effekt – sammenslått for studie MM-009 og MM-010.

I denne sammenslåtte, utvidede oppfølgingsanalysen var median TTP 60,1 uker (95 % KI: 44,3; 73,1) hos pasienter som ble behandlet med len/deks (n = 353) mot 20,1 uker (95 % KI: 17,7; 20,3) hos pasienter som ble behandlet med placebo/deks (n = 351). Median progresjonsfri overlevelse var 48,1 uker (95 % KI: 36,4; 62,1) hos pasienter som ble behandlet med len/deks sammenlignet med 20,0 uker (95 % KI: 16,1; 20,1) hos pasienter som ble behandlet med placebo/deks. Median varighet av behandlingen var 44,0 uker (min.: 0,1, maks.: 254,9) for len/deks og 23,1 uker (min.: 0,3, maks.: 238,1) for placebo/deks. Andelen av komplett respons (Complete Response, CR), delvis respons (Partial Response, PR), og samlet respons (CR+PR) var i begge studier fortsatt signifikant høyere i len/deks-armen enn i placebo/deks-armen. Median generell overlevelse i den utvidede oppfølgingsanalysen for de sammenslåtte studiene er 164,3 uker (95 % KI: 145,1; 192,6) hos pasienter som ble behandlet med len/deks sammenlignet med 136,4 uker (95 % KI: 113,1; 161,7) hos pasienter som ble behandlet med placebo/deks. På tross av det faktum at 170 av de 351 pasientene som ble randomisert til placebo/deks, fikk lenalidomid etter sykdomsprogresjon eller etter at studiene ble avblindet, viste den samlede analysen av generell overlevelse en statistisk signifikant overlevelseshfordel for len/deks i forhold til placebo/deks (HR = 0,833, 95 % KI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabell 11: Sammendrag av resultatene av effektanalyser ved sluttdato for utvidet oppfølging – samlede studier MM-009 og MM-010 (sluttdato henholdsvis 23. juli 2008 og 2. mars 2008)

Endepunkt	len/deks (n = 353)	placebo/deks (n = 351)	
Tid til hendelse			HR [95 % KI], p-verdi ^a
Tid til progresjon Median [95 % KI], uker	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Progresjonsfri overlevelse Median [95 % KI], uker	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
Total overlevelse Median [95 % KI], uker 1 år total overlevelseshandel	164,3 [145,1, 192,6] 82 %	136,4 [113,1, 161,7] 75 %	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
Responsgrad			Oddsforhold [95 % KI], p-verdi ^b
Samlet respons [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001
Komplett respons [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001

a: Tosidig log-ranktest som sammenligner overlevelseshkurver mellom behandlingsgrupper.

b: Tosidig kontinuitetsjustert chi-kvadrattest.

Myelodysplastisk syndrom

Effekt og sikkerhet av lenalidomid ble evaluert hos pasienter med transfusjonsrelatert anemi grunnet lav- eller intermedier-1-risiko myelodysplastisk syndrom forbundet med cytogenetisk 5q-delesjonsavvik med eller uten andre cytogenetiske avvik, i to hovedstudier: en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med tre armer med to doser av oral lenalidomid (10 mg og 5 mg) mot placebo (MDS-004), og en multisenter, enkeltarmet, åpen fase 2- studie med lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Resultatene som er presentert nedenfor representerer ”intent-to-treat”-populasjonen som ble undersøkt i MDS-003 og MDS-004, og resultatene for subpopulasjonen med et isolert Del (5q)-avvik er også vist separat.

I MDS-004 studien hvor 205 pasienter ble randomisert likt til å få 10 mg eller 5 mg lenalidomid eller placebo, besto den primære effektanalysen av en sammenligning av transfusjonsuavhengighetsgraden i gruppene med 10 mg og 5 mg lenalidomid mot placebogruppen (dobbeltblindet fase 16 til 52 uker og åpen inntil totalt 156 uker).

Pasienter som ikke hadde tegn til i det minste en liten erytroidrespons etter 16 uker skulle seponere behandlingen. Pasienter som hadde tegn til i det minste en liten erytroidrespons kunne fortsette med behandlingen til erytroid tilbakefall, sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som innledningsvis fikk placebo eller 5 mg lenalidomid og ikke fikk i det minste en liten erytroidrespons etter 16-ukers behandling fikk anledning til å bytte fra placebo til 5 mg lenalidomid eller fortsette med lenalidomidbehandling i høyere dose (5 mg til 10 mg).

I MDS-003 studien hvor 148 pasienter fikk lenalidomid i en dose på 10 mg, besto den primære effektanalysen av en vurdering av effekten av lenalidomidbehandling med hensyn til å oppnå hematopoetisk bedring hos forsøkspersoner med lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom.

Tabell 12: Sammendrag av effektresultater – studiene MDS-004 (dobbelblindet fase) og MDS-003, ”intent-to-treat”-populasjon

	MDS-004 n = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusjonsuavhengighet (≥ 182 dager) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusjonsuavhengighet (≥ 56 dager) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Median tid til transfusjonsuavhengighet (uker)	4,6	4,1	0,3	4,1
Median varighet av transfusjonsuavhengighet (uker)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Median økning i Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Forsøkspersoner behandlet med 10 mg lenalidomid i 21 dager av 28-dagers sykluser

^{††} Forsøkspersoner behandlet med 5 mg lenalidomid i 28 dager av 28-dagers sykluser

* De fleste pasientene på placebo seponerte den dobbeltblindede behandlingen på grunn av manglende effekt etter 16-ukers behandling, før de gikk inn i den åpne fasen

[#] Forbundet med en økning i Hgb på ≥ 1 g/dl

[∞] Ikke nådd (dvs. median ble ikke nådd)

I MDS-004 oppnådde en signifikant større andel av pasientene med myelodysplastisk syndrom det primære endepunktet transfusjonsuavhengighet (> 182 dager) med 10 mg lenalidomid sammenlignet med placebo (55,1 % mot 6,0 %). Av de 47 pasientene som hadde et isolert cytogenetisk Del (5q)- avvik og ble behandlet med 10 mg lenalidomid, oppnådde 27 pasienter (57,4 %) transfusjonsuavhengighet med hensyn til røde blodceller.

Median tid til transfusjonsuavhengighet i 10 mg lenalidomidgruppen var 4,6 uker. Median varighet av transfusjonsuavhengighet ble ikke oppnådd i noen av behandlingsgruppene, men bør overskride 2 år hos forsøkspersoner behandlet med lenalidomid. Median økning i hemoglobin (Hgb) fra baseline i 10 mg-gruppen var 6,4 g/dl.

Andre endepunkter i studien omfattet cytogenetisk respons (i gruppen som fikk 10 mg ble det observert høy og lav cytogenetisk respons hos henholdsvis 30,0 % og 24,0 % av forsøkspersonene), vurdering av helserelatert livskvalitet (HRQoL) og progresjon til akutt myeloid leukemi. Resultater fra cytogenetisk respons og HRQoL var konsistente med funnene for primærendepunktene og i favør av lenalidomidbehandling sammenlignet med placebo.

I MDS-003 oppnådde en stor andel av pasientene med myelodysplastisk syndrom transfusjonsuavhengighet (> 182 dager) med 10 mg lenalidomid (58,1 %). Median tid til transfusjonsuavhengighet var 4,1 uker. Median varighet av transfusjonsuavhengighet var 114,4 uker. Median økning i hemoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl. Høy og lav cytogenetisk respons ble observert hos henholdsvis 40,9 % og 30,7 % av forsøkspersonene.

En stor andel av forsøkspersonene som ble inkludert i MDS-003 (72,9 %) og MDS-004 (52,7 %) hadde tidligere fått erytropoesestimulerende midler.

Mantelcellelymfom

Effekt og sikkerhet av lenalidomid ble evaluert hos pasienter med mantelcellelymfom i en multisenter, randomisert, åpen fase 2-studie versus et enkeltpreparat etter utprøvers valg hos pasienter som var refraktære ved sitt siste regime eller som hadde hatt tilbakefall én til tre ganger (studie MCL-002). Pasienter som var minst 18 år med histologisk påvist mantelcellelymfom og CT-målbart sykdom ble inkludert. Det var påkrevet at pasientene hadde fått tidligere adekvat behandling med minst ett kombinasjonsregime med kjemoterapi. Pasientene måtte også være uaktuelle for intensiv kjemoterapi og/eller transplantasjon ved inkluderingstidspunktet i studien. Pasientene ble randomisert 2:1 til lenalidomid eller kontrollgruppen. Utprøvers behandlingsvalg ble valgt før randomisering og besto av monoterapi med enten klorambucil, cytarabin, rituksimab, fludarabin eller gemcitabin.

Lenalidomid ble gitt oralt i en dose på 25 mg én gang daglig de første 21 dagene (D1 til D21) av gjentatte 28-dagers sykluser frem til sykdomprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon skulle få en lavere startdose med 10 mg lenalidomid daglig etter samme skjema.

Demografiske baseline-data var sammenlignbare i lenalidomidgruppen og kontrollgruppen. Begge pasientpopulasjoner hadde en medianalder på 68,5 år med et sammenlignbart forhold mellom mannlige og kvinnelige pasienter. ECOG funksjonsstatus var sammenlignbar i gruppene, det samme var antall tidligere behandlinger.

Det primære endepunktet i studie MCL-002 var progresjonsfri overlevelse (PFS).

Effektresultatene for ”intent-to-treat” (ITT)-populasjonen ble vurdert av et uavhengig vurderingsutvalg (IRC) og presenteres i tabell 13 nedenfor.

Tabell 13: Sammendrag av effektresultater – studie MCL-002, ”intent-to-treat”-populasjon

	Lenalidomidgruppen n = 170	Kontrollgruppen n = 84
PFS		
PFS, median^a [95 % KI]^b (uker)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvensiell HR [95 % KI]^e	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvensiell log-rangtest, p-verdi ^e	0,004	
Respons^a, n (%)		
Komplett respons (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Delvis respons (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabil sykdom (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progressiv sykdom (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Ikke utført / mangler	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % KI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-verdi ^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % KI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-verdi ^e	0,043	

Varighet av respons, median^a [95 % KI] (uker)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Totaloverlevelse		
HR [95 % KI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Sekvensiell log-rank test, p-verdi	0,520	

KI = konfidensintervall; CCR = komplett responsrate; CR = komplett respons; CRu = ubekreftet komplett respons; DMC = Dataovervåkingsskomité; ITT = intent-to-treat; HR = risikoforhold KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NA = ikke tilgjengelig; ORR = samlet responsrate; PD = progressiv sykdom; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = delvis respons; SCT = stamcelletransplantasjon; SD: stabil sykdom; SE = standardavvik.

^a Median er basert på KM-estimat

^b Området ble beregnet som 95 % KI rundt median overlevelsestid.

^c Gjennomsnitt og median er beregnet ved univariat statistikk uten justering for sensur.

^d Stratifiseringsvariablene omfatter tid fra diagnose til første dose (< 3 år og ≥ 3 år), tid fra siste foregående behandling av lymfom til første dose (< 6 måneder og ≥ 6 måneder), tidligere SCT (ja eller nei) samt MIPI ved baseline (lav, middels eller høy risiko).

^e Sekvensiell test er basert på et vektet gjennomsnitt av en log-rank test ved bruk av en ustratifisert log-rank test for økning av gruppestørrelsen og en ustratifiserte log-rank test av primæranalysen. Vektingen er basert på observerte hendelser på tidspunktet for det tredje møtet i DMC, og er basert på forskjellen mellom observerte og forventede hendelser på tidspunktet for primæranalysen. Tilhørende sekvensiell HR og tilsvarende 95 % KI er oppgitt.

I studie MCL-002 i ITT-populasjonen var det totalt sett en tilsynelatende økning i dødsfall innen 20 uker, i lenalidomidgruppen 22/170 (13 %) mot 6/84 (7 %) i kontrollgruppen. Hos pasienter med stor tumorbelastning var tilsvarende tall 16/81 (20 %) og 2/28 (7 %) (se pkt. 4.4).

Follikulært lymfom

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Effekt og sikkerhet av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab mot rituksimab pluss placebo ble evaluert hos pasienter med tilbakefall av/refraktær iNHL, inkludert FL, i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet kontrollert fase 3-studie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Totalt 358 pasienter som var 18 år eller eldre med histologisk bekreftet MZL eller FL grad 1, 2 eller 3a (CD20+ med flowcytometri eller histokjemi) som evaluert av utprøver eller lokal patolog, ble randomisert i forholdet 1:1. Forsøkspersoner hadde tidligere blitt behandlet med minst én systemisk kjemoterapi, immunterapi eller kjemoimmunterapi.

Lenalidomid ble administrert oralt, 20 mg én gang daglig i de første 21 dagene av gjentatte 28-dagers sykluser i 12 sykluser eller til det forekom uakseptabel toksisitet. Dosen av rituksimab var 375 mg/m² hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 av hver 28-dagers syklus fra syklus 2 til og med 5. Alle doseberegninger for rituksimab var basert på pasientens kroppflateareal (BSA) ved bruk av faktisk pasientvekt.

De demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var balanserte i begge grupper.

Studiens primære mål var å sammenligne effekten av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab mot rituksimab pluss placebo hos forsøkspersoner med tilbakefall av/refraktær FL grad 1, 2 eller 3a eller MZL. Effekt ble bestemt basert på PFS som primært endepunkt, som evaluert av IRC ved bruk av 2007-kriteriene fra International Working Group (IWG), men uten positronemisjonstomografi (PET).

Studiens sekundære mål var å sammenligne sikkerheten av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab mot rituksimab pluss placebo. Ytterligere sekundære mål var å sammenligne effekten av rituksimab pluss lenalidomid mot rituksimab pluss placebo ved bruk av følgende andre effektparametre: Samlet responsrate (ORR), CR-frekvens og varighet av respons (DoR) fra IWG 2007 uten PET og OS. Resultater fra den samlede populasjonen, inkludert FL og MZL, viste at etter en median oppfølging på 28,3 måneder, oppfylte studien sitt

primære endepunkt for PFS med risikoforhold (HR) (95 % konfidensintervall [KI]) på 0,45 (0,33; 0,61) p-verdi < 0,0001. Effekteresultatene fra populasjonen med follikulært lymfom er presentert i tabell 12.

Tabell 14: Sammendrag av effektdata for follikulært lymfom – studie CC-5013-NHL-007

Tabell 14. Sammenligning av effektivitet for kombinasjonen studie GS 5013 (N= 667)		
	FL (N = 295)	
	Lenalidomid og rituksimab (N = 147)	Placebo og rituksimab (N = 148)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) (EMA-sensurregler)		
Median PFS ^a (95 % KI) (måneder)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (1122; 16.0)
HR [95 % KI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-verdi	< 0,0001 ^c	
Objektiv respons^d (CR +PR), n (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u>		
95 % KI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Komplett respons^d, n (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u>		
95 % KI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Varighet av respons^d (median) (måneder)		
95 % KI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Totaloverlevelse^{d,e} (OS)		
OS rate etter 5 år, n (%)	126 (85,9)	114 (77,0)
95 % KI	(78,6; 90,9)	(68,9; 83,3)
HR [95 % KI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Oppfølging		
Median varighet av oppfølging (min., maks.) (måneder)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Median estimert fra Kaplan-Meier-analyse

^b Risikoforhold og konfidensintervall ble estimert fra ustratifisert Cox proporsjonal risikomodell.

^c P-verdi fra log-rank test

^d Sekundære og utredingsendepunkter er ikke α -kontrollert

^e Ved en median oppfølging på 66,14 måneder, var det 19 dødsfall i R2 -gruppen og 38 dødsfall i kontrollgruppen.

^f Eksakt konfidensintervall for binominell distribusjon.

Follikulært lymfom for pasienter som er refraktære for rituksimab

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Totalt 232 forsøkspersoner som var minst 18 år gamle med histologisk bekreftet FL (grad 1, 2, 3a eller MZL), som evaluert av utprøver eller lokal patolog, ble meldt inn i den første behandlingsperioden med 12 sykluser av lenalidomid pluss rituksimab. Forsøkspersoner som oppnådde CR/CRu, PR eller 55 SD ved slutten av perioden med induksjonsbehandling ble randomisert til å gå inn i perioden med vedlikeholdsbehandling. Alle innmeldte forsøkspersoner hadde blitt behandlet med minst én tidligere systemisk behandling for lymfom. I motsetning til studien NHL-007, inkluderte NHL-008-studien pasienter som var refraktære for rituksimab (ingen respons eller tilbakefall innen 6 måneder etter rituksimab-behandling eller som var dobbelt-refraktære for både rituksimab og kjemoterapi).

Under perioden med induksjonsbehandling ble lenalidomid 20 mg gitt på dag 1–21 av gjentatte 28- dagers sykluser i opptil 12 sykluser eller frem til uakseptabel toksisitet eller tilbaketrekking av samtykke eller sykdomsprogresjon. Dosen av rituksimab var 375 mg/m² hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 av

annenhver 28-dagers syklus (syklus 3, 5, 7, 9 og 11) i opptil 12 behandlingssykluser. Alle doseberegninger for rituksimab var basert på pasientens kroppflateareal (BSA) og faktiske vekt.

Dataene som er presentert er basert på en midlertidig analyse som fokuserer på den enkeltarmede perioden med induksjonsbehandling. Effektbestemmelser er basert på ORR etter beste respons som primært endepunkt, ved bruk av en modifikasjon av 1999-responskriteriene fra International Working Group (IWGRC). Det sekundære målet var å evaluere andre effektparametere, f.eks. DoR.

Tabell 15: Sammendrag av samlede effektdata (induksjonsbehandlingsperiode) – studie CC-5013-NHL-008

	Alle forsøkspersoner			FL-forsøkspersoner		
	Totalt	Rituksimab -refraktær: Ja	Rituksimab- refraktær: Nei	Totalt	Rituksimab -refraktær: Ja	Rituksimab- refraktær: Nei
	N = 187 ^a	N = 77	N = 110	N = 148	N = 60	N = 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 respondere	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% av forsøkspersoner med DoR^b ≥ 6 måneder (95 % KI)^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)
% av forsøkspersoner med DoR^b ≥ 12 måneder (95 % KI)^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)

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; FL = follikulært lymfom

^a Primær analysepopulasjon for denne studien er populasjon med evaluerbar induksjonseffekt (IEE).

^b Varighet av respons er definert som tid (måneder) fra første respons (minst PR) til dokumentert sykdomsprogresjon eller død, det som oppstår først.

^c Statistikk basert på Kaplan-Meier-metoden. 95 % KI er basert på Greenwood-formelen.

Merknader: Analysen er kun utført for forsøkspersoner som har oppnådd PR eller bedre etter dato for første dose av induksjonsbehandling og før eventuell vedlikeholdsbehandling og eventuell påfølgende lymfombehandling i induksjonsperioden. Prosentandel er basert på totalt antall respondere.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt et produktspesifikt unntak for lenalidomid som gjelder alle av den pediatrike populasjonen for tilstander med modne B-celleneoplasmer. (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lenalidomid har et asymmetrisk karbonatom og kan derfor eksistere som de optisk aktive formene S(-) og R(+). Lenalidomid produseres som rasemisk blanding. Lenalidomid er generelt mer oppløselig i organiske løsemidler, men har høyeste oppløselighet i 0,1N HCl-buffer.

Absorpsjon

Lenalidomid absorberes raskt etter oral administrasjon hos friske forsøkspersoner, i fastende tilstand, med maksimale plasmakonsentrasjoner mellom 0,5 og 2 timer etter dosering. Hos både pasienter og friske forsøkspersoner øker maksimal konsentrasjon (C_{max}) og arealet under konsentrasjon/tid-kurven (AUC) proporsjonalt med økningen i dosering. Gjentatt dosering forårsaker ikke markert akkumulasjon av legemidlet. I plasma er den relative eksponeringen for S- og R-enantiomerene til lenalidomid henholdsvis ca. 56 % og 44 %.

Administrasjon sammen med et fett- og kaloririkt måltid til friske forsøkspersoner reduserer absorpsjonsgraden, noe som medfører ca. 20 % fall i arealet under konsentrasjon/tid-kurven (AUC) og 50 % fall i C_{max} i plasma. I hovedstudiene for registrering av myelomatose og myelodysplastisk syndrom, hvor effekt og sikkerhet av lenalidomid ble fastslått, ble imidlertid legemidlet gitt uavhengig av matinntak. Lenalidomid kan derfor gis med eller uten mat.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at den orale absorpsjonshastigheten til lenalidomid er tilsvarende hos pasienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom.

Distribusjon

In vitro-binding av (^{14}C)-lenalidomid til plasmaproteiner var lav med en gjennomsnittlig plasmaproteinbinding på henholdsvis 23 % og 29 % hos pasienter med myelomatose og friske forsøkspersoner.

Lenalidomid forekommer i sæd hos mennesker (< 0,01 % av dosen) etter administrasjon av 25 mg/dag, men legemidlet kan ikke påvises i sæd fra friske forsøkspersoner 3 dager etter seponering av virkestoffet (se pkt. 4.4).

Biotransformasjon og eliminasjon

Resultater fra *in vitro*-studier av metabolisme hos mennesker indikerer at lenalidomid ikke metaboliseres av cytokrom P450-enzymmer. Dette antyder at administrasjon av lenalidomid sammen med legemidler som hemmer cytokrom P450-enzymmer sannsynligvis ikke vil føre til metabolske legemiddelinteraksjoner hos mennesker. *In vitro*-studier indikerer at lenalidomid ikke har hemmende effekt på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, eller UGT1A1. Det er derfor lite sannsynlig at lenalidomid vil forårsake klinisk relevante legemiddelinteraksjoner ved samtidig administrasjon av substrater for disse enzymene.

In vitro-studier indikerer at lenalidomid ikke er et substrat for humant brystkreftresistensprotein (BCRP), multiresistensprotein (MRP)-transportørene MRP1, MRP2 eller MRP3, organisk aniontransportør (OAT) OAT1 og OAT3, organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1), organisk kationtransportør (OCT) OCT1 og OCT2, multidrug- og toksinekstrusjonsprotein (MATE) MATE1 og organisk kationtransportør novel (OCTN) OCTN1 og OCTN2.

In vitro-studier indikerer at lenalidomid ikke har noen hemmende effekt på human gallesalteksportpumpe (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 og OCT2.

Mesteparten av lenalidomid elimineres ved renal utskillelse. Den renale utskillelse bidrar med 90 % av den totale clearance hos personer med normal nyrefunksjon, og 4 % elimineres i feces.

Lenalidomid metaboliseres i liten grad, og 82 % av dosen utskilles uendret i urin. Hydroksylenalidomid og N-acetyllenalidomid representerer henholdsvis 4,59 % og 1,83 % av den utskilte dosen. Da renal clearance av lenalidomid overskrider den glomerulære filtrasjonshastigheten, blir det til en viss grad aktivt utskilt.

Ved doser på 5 til 25 mg/dag er halveringstiden i plasma ca. 3 timer hos friske forsøkspersoner og varierer fra 3 til 5 timer hos pasienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom.

Eldre

Ingen dedikerte kliniske studier er utført for å evaluere farmakokinetikken til lenalidomid hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser inkluderte pasienter i alderen 39 til 85 år, og indikerer at alder ikke påvirker clearance av lenalidomid (eksponering i plasma). Fordi det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, må det utvises forsiktighet ved valg av dosering, og nyrefunksjonen bør overvåkes.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til lenalidomid ble undersøkt hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon som følge av ikke-maligne tilstander. I denne studien ble det brukt to metoder for å klassifisere nyrefunksjon: urinclearance av kreatinin målt over 24 timer og kreatininclearance anslått med Cockcroft-Gault-formelen. Resultatene indikerer at total lenalidomidclearance avtar proporsjonalt ettersom nyrefunksjonen avtar (< 50 ml/min), hvilket gir en økning i AUC. AUC var økt ca. 2,5, 4 og 5 ganger hos forsøkspersoner med henholdsvis moderat nedsatt nyrefunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom, sammenlignet med gruppen av forsøkspersoner som hadde normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Halveringstiden til lenalidomid økte fra ca. 3,5 timer hos individer med kreatininclearance > 50 ml/min til mer enn 9 timer hos individer med redusert nyrefunksjon < 50 ml/min. Nedsatt nyrefunksjon endret likevel ikke den orale absorpsjonen av lenalidomid. C_{max} var lik hos friske individer og pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ca. 30 % av legemidlet i kroppen ble fjernet ved én 4-timers dialyserunde. Anbefalt dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er beskrevet i pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser inkluderte pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ($n = 16$, totalbilirubin > 1 til $\leq 1,5 \times$ ULN eller ASAT $> \text{ULN}$), og indikerer at lett nedsatt leverfunksjon ikke påvirker clearance av lenalidomid (eksponering i plasma). Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Andre underliggende faktorer

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at kroppsvekt (33 – 135 kg), kjønn, rase og type hematologisk malignitet (myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom) ikke har noen klinisk relevant effekt på clearance av lenalidomid hos voksne pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En embryoføtal utviklingsstudie har vært utført med aper som har fått lenalidomid i doser fra 0,5 til 4 mg/kg/dag. Funn fra denne studien indikerer at lenalidomid forårsaker eksterne misdannelser, inkludert lukket anus og misdannelser i øvre og nedre ekstremiteter (bøyde, forkortede, misdannede, feilroterte og/eller manglende deler av ekstremiteter, oligo- og/eller polydaktyli) hos avkom av hunnaper som får virkestoffet under drektighet.

Ulike innvollseffekter (misfarging, røde foci i ulike organer, liten fargeløs masse over atrioventrikulærklaffen, liten galleblære, misdannet diafragma) ble også observert hos enkelte fostre.

Lenalidomid har potensiale for akutt toksisitet; minste dødelige doser etter oral administrasjon var > 2000 mg/kg/dag hos gnagere. Gjentatt oral administrasjon av 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i inntil 26 uker frembrakte en reversibel behandlingsrelatert økning av mineraliseringen i nyrebekkenet ved alle 3 doseringer, mest fremtredende hos hunner. Nivå uten observerte bivirkninger («No observed adverse effect level», NOAEL) ble vurdert til å være mindre enn 75 mg/kg/dag, og det er ca. 25 ganger høyere enn daglig eksponering hos mennesker basert på AUC-eksponering. Gjentatt oral administrasjon av 4 og 6 mg/kg/dag til aper i inntil 20 uker resulterte i dødelighet og signifikant toksisitet (markert vekttap, redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater, blødninger i flere organer, gastrointestinal inflammasjon, lymfoid atrofi og benmargsatrofi). Gjentatt oral administrasjon av 1 og 2 mg/kg/dag til aper i inntil 1 år frembrakte reversible

endringer i benmargcellularitet, en lett reduksjon av myeolid/erytroidcelleforholdet og tymusatrofi. Lett suppresjon av antallet hvite blodceller ble observert ved 1 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent den samme dose hos mennesker basert på sammenlikninger av AUC.

In vitro-mutagenitetsstudier (bakteriell mutasjon, humane lymfocytter, lymfomceller hos mus, transformasjon av embryoceller hos syrisk hamster) og *in vivo*-mutagenitetsstudier (mikronukleus hos rotter) viste ingen legemiddelrelaterte effekter på gen- eller kromosomnivå. Studier av karsinogenitet med lenalidomid er ikke gjennomført.

Studier av utviklingstoksisitet ble tidligere utført på kaniner. I disse studiene ble det oralt administrert 3, 10 og 20 mg/kg/dag. Fravær av mellomliggende lungelapper ble observert ved 10 og 20 mg/kg/dag, avhengig av dose, og feilplasserte nyrer ble observert ved 20 mg/kg/dag. Selv om det ble observert på maternotoksiske nivåer, kan de kanskje tilskrives en direkte effekt. Variasjoner i bløtvev og skjelett hos fostrene ble også observert ved 10 og 20 mg/kg/dag.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktose

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460 (i))

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Gjelder kun 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indigokarmin (E 132)

Gjelder kun 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: Jernoksid, gult (E 172)

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)

Propylenglykol (E 1520)

Jernoksid, svart (E 172)

Kaliumhydroksid (E 525)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Al/PVC/Al blisterpakninger: esker inneholdende 7, 14, 21, 28, 42 harde kapsler

OPA/Al/PVC/Al kalender blisterpakninger: esker inneholdende 7, 14, 21, 28, 42 harde kapsler ; 1, 2, 3, 4 eller 6 blisterpakninger med 7 kapsler i hver.

OPA/Al/PVC/Al perforerte endose blisterpakninger: esker inneholdende 7 x1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 harde kapsler

OPA/Al/PVC/Al perforerte endose kalender blisterpakninger: esker inneholdende 7 x1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 harde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Dersom pulver fra lenalidomid kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann. Dersom lenalidomid kommer i kontakt med slimhinner, skylles disse omgående med vann.

Helsepersonell og omsorgspersoner skal bruke engangshansker når de håndterer blisterpakningen eller kapselen. Hanskene skal deretter tas av med forsiktighet for å unngå at huden eksponeres, legges i en plastpose av polyetylen som kan forsegles, og kastes i henhold til lokale krav. Hendene skal deretter vaskes grundig med såpe og vann. Kvinner som er gravide eller har mistanke om at de er gravide, skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg: 17-11779
Lenalidomide Sandoz 5 mg: 17-11780
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg: 17-11781
Lenalidomide Sandoz 10 mg: 17-11784
Lenalidomide Sandoz 15 mg: 17-11785
Lenalidomide Sandoz 20 mg: 17-11786
Lenalidomide Sandoz 25 mg: 17-11787

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.08.2018

Dato for siste fornyelse: 08.08.2023

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2024