1. LEGEMIDLETS NAVN

Lenalidomid SUN 2,5 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 5 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 7,5 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 10 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 15 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 20 mg harde kapsler
Lenalidomid SUN 25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lenalidomid SUN 2,5 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 2,5 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 53.75 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 5 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 5 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver kapsel inneholder 107.5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 7,5 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 7,5 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 105 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 10 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 10 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 215 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 15 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 15 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 210 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 20 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 20 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 205 mg laktose (som laktosemonohydrat).

Lenalidomid SUN 25 mg harde kapsler
Hver kapsel inneholder 25 mg lenalidomid.
Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hver kapsel inneholder 200 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Lenalidomid SUN 2,5 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med en lengde på omtrent 14 mm med blågrønn ugjennomsiktig hette og hvit ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "78" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off-white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 5 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med en lengde på omtrent 18 mm med en hvit, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "79" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off -white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 7,5 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med en lengde på omtrent 18 mm med lysegul, ugjennomsiktig hette og hvit, ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "86" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off-white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 10 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med en lengde på ca 21 mm med blågrønn ugjennomsiktig hette og lysegul ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "80" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off-white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 15 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med ca. 21 mm lengde, pulverblå, ugjennomsiktig hette og hvitt, ugjennomsiktig kropp med "RL" på hetten og "81" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off -white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 20 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med ca 21 mm lengde blågrønn ugjennomsiktig hette og pulverblå ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "82" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off-white granulatpulver.

Lenalidomid SUN 25 mg harde kapsler er harde gelatinkapsler med ca 21 mm lengde, hvit, ugjennomsiktig hette og hvitt, ugjennomsiktig kropp merket med "RL" på hetten og "83" på kroppen med svart blekk som inneholder hvitt til off -white granulatpulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelomatose
Lenalidomid SUN som monoterapi er indisert til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Lenalidomid SUN 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.

Lenalidomid SUN i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

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

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

Follikulært lymfom
Lenalidomid SUN 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 Lenalidomid SUN bør 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, nøytropeni grad 3 eller 4, eller annen toksisitet grad 3 eller 4 som antas å henge sammen med lenalidomid.
- Ved nøytropeni bør 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 pasientenikke 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

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis absolutt nøytrofiltall (ANC) er < 1,0 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 50 x 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 blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til < 25 x 10^9/l	Stopp lenalidomiddoseringen i resten avsyklusen[a]
Stiger igjen til ≥ 50 x 10^9/l	Redusér 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 denaktuelle 28-dagers syklusen.

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp[a]
Første gang faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 1 x 10^9/l når nøytropeni er den eneste toksisitet som observeres	Gjenoppta behandlingen med
	Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når det observeres

andredoseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	lenalidomidmed startdose én gang daglig Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	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.

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 ≥ 1,5 x 10^9/l med et blodplatetall ≥ 100 x 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 absoluttnøytrofiltall (ANC) er < 1,0 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 50 x 10^9/l.

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1–14 av hver 21-dagers syklus i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Bortezomib skal administreres ved subkutaninjeksjon (1,3 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 sykluser (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 1–21 av gjentatte 28-dagers sykluser i kombinasjon med deksametason. Behandling 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 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 50 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under 30 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 50 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid påneste lavere dosenivå én gang daglig

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp[a]
Første gang faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 1 x 10^9/l når nøytropeni er deneneste toksisitet som observeres	daglig
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når det observeres andredoseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	
Gjenoppta behandlingen med lenalidomid medstartdosen én gang daglig	
Gjenoppta behandlingen med lenalidomid pådosenivå -1 én gang	

For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	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 vedlikeholdsbehandlingmed lenalidomid hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er < 1,5 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 75 x 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 avlenalidomid opprettholdes

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp[a]
Første gang faller til < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når nøytropeni er den enestetoksisitet som observeres	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomidmed startdose én gang daglig
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når det observeres andredoseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomidpå dosenivå -1 én gang daglig

For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomidpå 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) ogopprettholde 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 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 75 x 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 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 30 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid pådosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under 30 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 30 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid påneste lavere dosenivå én gang daglig

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp[a]
Faller til < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid pådosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid påneste 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.

Myelomatose med minst én tidligere behandling
Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er < 1,0 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 75 x 10^9/l eller, avhengig av benmargsinfiltrasjonen av plasmaceller, blodplatetallet er < 30 x 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 til20 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 påpasientens 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 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 30 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1
For hvert etterfølgende fall til under 30 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 30 x 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 nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp[a]
Første gang faller til < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når nøytropeni er den enestetoksisitet som observeres	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomidmed startdose én gang daglig
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l når det observeres andredoseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10^9/l Stiger igjen til ≥ 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomidpå neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3) én gang daglig. Ikke dosér under 5 mg 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.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)
Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er < 0,5 x 10^9/l og/eller blodplatetallet er < 25 x 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 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid

Stiger igjen til ≥ 25 x 10^9/l - < 50 x 10^9/l ved minst 2 anledninger i ≥ 7 dager eller når blodplatetallet når som helst stiger til ≥ 50 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomidpå neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3)

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp
Faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 0,5 x 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 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 60 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under 50 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 60 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2, -3, -4eller -5). Ikke dosér under dosenivå -5

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp
Faller til < 1 x 10^9/l i minst 7 dager eller faller til < 1 x 10^9/l forbundet med feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 1 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under 1 x 10^9/l i minst 7 dager eller fall til < 1 x 10^9/l forbundet med feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller fall til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Stiger igjen til ≥ 1 x 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 x 10^9/l, og/eller trombocyttall er < 50 x 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-dagerssykluser, i opptil 12 behandlingssykluser. Anbefalt startdose av rituksimab er 375 mg/m^2 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 blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til < 50 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utførfullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 50 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under 50 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utførfullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 50 x 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 x 10^9/l i minst 7 dager eller faller til < 1,0 x 10^9/l med assosiert feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller Faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minst hver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 1,0 x 10^9/l	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dose level -1)
For hvert etterfølgende fall til under 1,0 x 10^9/l i minst 7 dager eller faller til < 1,0 x 10^9/l med assosiert feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller faller til < 0,5 x 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør fullstendig blodcelletelling (CBC) minsthver 7. dag
Stiger igjen til ≥ 1,0 x 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 lengreperiode hvis det er klinisk indisert. For å overvåke for TLS skal et blodkjemipanel innhentes forpasientene 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 lenalomidbehandling 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-steroide 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 ≤ grad 1, gjenopptas lenalidomidbehandlingen 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 ≤ grad 2 basert pålegens 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-Johnsons 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 SUN ikke brukes til barn og ungdom fra fødsel og 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 myolematose 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 vises varsomhet vedvalg 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 ≥ 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 ikombinasjon 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 med nydiagnostisert myelomatose over 75 år 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 lenalomid/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 ogyngre pasienter.

Mantelcellelymfom

Hos pasienter med mantelcellelymfom som ble behandlet med lenalidomid, ble det ikke observertnoen 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 like for pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med pasienter under 65 år. Ingen generell forskjell i effekt ble observert 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 vises varsomhet 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) (Cl_{cr} < 30 ml/min krever dialyse).

Myelomatose

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

* Anbefalte trinn for dosereduksjon under behandling og ved gjenoppstart av behandling for å håndtere nøytropeni eller trombocytopeni grad3 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 ($30 \leq Cl_{cr} < 50$ ml/min)	10 mg én gang daglig[1]
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} < 30 ml/min, krever ikke dialyse)	7,5 mg én gang daglig[2]15 mg annenhver dag
Terminal nyresvikt (ESRD) (Cl_{cr} < 30 ml/min, 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 ($30 \leq$ CLcr < 60 ml/min)	10 mg én gang daglig[1, 2]
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min, krever ikke dialyse)	5 mg én gang daglig.
Terminal nyresvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, 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 éngang daglig.

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

- Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Lenalidomid SUN bør tas oralt på omtrent samme tid på de fastsatte dagene. Kapslene må ikke åpnes, knuseseller 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 eroppfylt (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Advarsel mot graviditet
Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige 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 mindrehun oppfyller minst ett av kriteriene nedenfor:
- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år (amenore 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.

Veiledning
For fertile kvinner er lenalidomid kontraindisert med mindre alle følgende betingelser er oppfylte:
- Hun forstår den forventede teratogene risikoen for det ufødte barnet
- Hun forstår nødvendigheten av sikker 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 amenore, må hun følge alle rådene om sikker prevensjon
- Hun skal være i stand til å bruke de sikre 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 graviditetsstester 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 hensyntil 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 kvinne eller en fertil kvinne som ikke bruker sikker prevensjon (selv om mannen har fått vasektomi), 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 SUN eller kort tid etter at han har sluttet å ta Lenalidomid SUN, 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 saksforholdet
- Pasienten har bekreftet de ovenfor nevnte betingelsene.

Prevensjon
Fertile kvinner må bruke minst én sikker 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 sikker 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
- Eggledersterilisering
- 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 eller myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom som tar lenalidomid som monoterapi, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient i øyeblikket bruker kombinasjons-p-piller,bør pasienten skifte til en av de sikre metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme fortsetter i 4 − 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekten av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (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 lenalidomidtil 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 sikker 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 dager 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).

Opplæringsmateriell, foreskrivnings- og utleveringsbegrensninger

For å hjelpe pasientene å unngå at et foster eksponeres for lenalidomid, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen stille opplæringsmateriell til rådighet til 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 pasienten 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 opplæringsbrosjyrer for pasienter, pasientkort og/eller tilsvarende verktøy som avtalt med hver nasjonale kompetente myndighet. I samarbeid med hver nasjonale kompetente myndighet er det implementert et program for kontrollert tilgang som omfatter bruk av pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for kontroll av forskriving og/eller utlevering, og innsamling av informasjon relatert til indikasjonen, for overvåkning av ”off-label”-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 prednisonved nydiagnostisert myelomatose og med monoterapi ved myelodysplastisk syndrom (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos pasienter med myelomatose eller myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom er behandlingmed lenalidomid som monoterapi assosiert med en lavere risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) enn hos pasienter med myelomatose behandlet medlenalidomid 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) somble 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 varsomhet 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, brystsmerter, 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 deunderliggende 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 lenalidomidbehandlingstartes 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. Pasienter bør vurderes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstartog 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, blodplatetelling, 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 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 medvarsomhet.

- Nydiagnostisert myelomatose: pasienter som har gjennomgått ASCT og fårvedlikeholdsbehandling 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 med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandlingmed placebo i de 2 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 startav 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 med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med 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 åomgående 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 med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med 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 ogepistakse, 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 med 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,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 sammenlignetmed sammenligningsgruppen Rd (17,2 % vs. 9,4 %).

- Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt, som behandlesmed 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, sepkt. 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 lenaldiomid 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 grad4 (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 behandletmed 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 meden høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller grad 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 prednisolon eller lenalidomid monoterapi eller ved bruk av lenalidomid over lang tid ved behandling av nydiagnostisert myelomatose.

Kombinasjonen av lenalidomid og intravenøs bortezomib og deksametason hos myelomatosepasienterer forbundet 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 bluss-reaksjon (TFR), inkludert dødelige tilfeller, er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med risiko for TLS og TFR er de med stor tumorbelastning forut for behandlingen. Det skalutvises 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 lesjonpå ≥ 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-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) 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).

- Follikulært lymfom

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

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 første syklusen eller lenger, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tumorbelastning

- Mantelcellelymfom

Lenalidomid er ikke anbefalt til behanding 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), inkluderttegn 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 reaksjonene4, 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 skal ikke gjenopptas etter seponeringved slike reaksjoner. Avhengig av alvorlighetsgrad bør lenalidomidavbrudd eller seponering 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 få lenalidomid.

Laktoseintoleranse
Lenalidomid SUN kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorbsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 pr. 100 personår) sammenlignet med kontroller (1,38 pr. 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 pr. 100 personår) sammenlignet med melfalan i kombinasjon med prednison (0,36 pr.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 pr. 100 personår) sammenlignet med melfalan i kombinasjon med prednison (0,74 pr. 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 pr. 100 personår) ikke økt sammenlignet med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison (0,79 pr. 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 pr. 100 personår) sammenlignet med talidomid i kombinasjon med melfalan og prednison (1,19 pr. 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 pr. 100 personår, og forekomsten av solide tumorer ved SPM var 0,21 – 1,04 pr. 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 SUN vurderes for bruk i denne settingen.

Forekomsten av hematologisk malignitet, særlig AML, MDS og B-cellemaligniteter (inkludert Hodgkins lymfom), var 1,31 pr. 100 personår for lenalidomidgruppene og 0,58 pr. 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 pr. 100 personår for lenalidomidgruppene og 1,05 pr. 100 personår for placebogruppene (1,26 pr. 100 personår for pasienter som eksponeres for lenalidomid etter ASCT og 0,60 pr. 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 andre 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 pr. 100 personår i lenalinomid/rituksimab-armen sammenlignet med 0,29 pr. 100 personår hos pasienter som fikk placebo/rituksimab. Forekomsten av hematologisk SPM pluss solide tumorer ved SMP (ekskludert ikke-melanom hudkreft) var 0,87 pr. 100 personår i lenalidomid/rituksimab-armen, sammenlignet med 1,17 pr. 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 en identifisert risikofaktor og omfatter plateepitelkarsinom i huden og basalcellekarsinom.

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

Leversykdom

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 leverenzymerved baseline og mulig behandling med antibiotika i enkelte tilfeller kan være risikofaktorer.

Unormale leverfunksjonsprøver ble rapportert som vanlige bivirkninger, som vanligvis 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 nyrefunksjonfor 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 vedlikeholdsbehandlingmed 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 børrådes til å oppsøke legehjelp omgående ved første tegn på infeksjon (f.eks. hoste, feber), noe som tillater tidlig behandling for å redusere alvorlighetsgraden.

Virusreaktivering
Tilfeller av virusreaktivering er rapportert hos pasienter som får lenalidomid, inkludert alvorligetilfeller av reaktivering av herpes zoster eller hepatitt B-virus (HBV).

Noen tilfeller av virusreaktivering hadde fatalt utfall.

Noen av tifellene 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 tidligerehar 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, har 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 mellomromog 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 ellerhjernebiopsi ved polymerasekjedereaksjon (PCR). En negativ JCV PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og evaluering kan være nødvendig dersom ingen alternativ diagnose kan stilles.

Dersom PML mistenkes, skal videre dosering opphøre inntil PML er utelukket. Dersom PMLbekreftes, 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 OncologyGroup)* eller Cl_{cr} < 60 ml/min når lenalidomid ble gitt i kombinasjon. Pasienter skal vurderes nøyemed hensyn til evne til å tolerere lenalidomid i kombinasjon, med tanke på alder, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 eller Cl_{cr} < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

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 varsomhet hos pasienter med myelomatose som får lenalidomid sammen med deksametason (se pkt. 4.4 og 4.8).

Orale prevensjonsmidler
Det er ikke utført interaksjonsstudie på orale prevensjonsmidler. 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 underbehandlingen. 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.
Men det er 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) haringen 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 administrasjonav 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 sikker 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 livstruende fosterskader.

Lenalidomid forårsaket misdannelser hos aper som ligner de som er beskrevet med talidomid (sepkt. 5.3). Derfor forventes det at lenalidomid vil ha en teratogen virkning, 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. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet når man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil
Nydiagnostisert myelomatose: pasienter som har gjennomgått ASCT og får vedlikeholdsbehandlingmed lenalidomid
En konservativ tilnærming ble brukt for å fastlå 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 startav 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 fra kun vedlikeholdsbehandlingsperioden.

Alvorlige bivirkninger som ble observert hyppigere (≥ 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 (≥ 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 %), ryggsmerter (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 nøytropeni (6,0 %)
- Anemi (5,3 %)

Bivirkninger som ble observert hyppigere med MPR+R eller MPR+ p enn med MPp+p var: nøytropeni (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)
- Nøytropeni 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 %), nøytropeni (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 en fase 2-studie og en 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, 16/81 (20 %) tidligedødsfall 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 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble observert hos pasienter behandlet med lenalidomid er oppført i samsvar med

organklassesystem og frekvens nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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 behandletmed vedlikeholdsbehandling med lenalidomid

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

Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme Vanlige Oppkast, smerter i øvre abdomen	Vanlige Diaré, oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Unormale leverfunksjonsprøver	Vanlige Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige Utslett, tørr hud	Vanlige Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Muskelspasmer Vanlige Myalgi, smerter i muskler og skjelett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Fatigue, asteni, pyreksi	Vanlige 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 PTs: Bronkopneumoni, lobar pneumoni, pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, klebsiellapneumoni, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, viral pneumoni, lungelidelse, pneumonitt
[b] "Sepsis" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende PTs: Bakteriell sepsis, pneumokokksepsis, septisk sjokk, stafylokokksepsis
[c] "Perifer nevropati" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukkede betegnelser (PTs): Perifer nevropati, perifer sensorisknevropati, polynevropati.
[d] "Dyp venetrombose" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende PTs: 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 melfalanog prednison [#]

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Pneumoni[◊,◊◊], øvre luftveisinfeksjon[◊], bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊], nasofaryngitt, faryngitt, bronkitt[◊], rhinitt Vanlige Sepsis[◊,◊◊], lungeinfeksjon[◊◊], urinveisinfeksjon[◊◊], sinusitt[◊]	Vanlige Pneumoni[◊,◊◊], bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊] cellulitt[◊], sepsis[◊,◊◊], lungeinfeksjon[◊◊], bronkitt[◊], luftveisinfeksjon[◊◊], urinveisinfeksjon[◊◊], infeksiøs enterokolitt

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige Basalcellekarsinom^,◊, plateepitelkreft^,◊,*	Vanlige Akutt myeloid leukemi◊, myelodysplastisk syndrom◊, plateeptielkarsinom^,◊,** Mindre vanlige T-celletype akutt leukemi◊, basalcellekarsinom^,◊, tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Nøytropeni^,◊,◊◊, trombocytopeni^,◊,◊◊, anemi◊, blødningsforstyrrelse^, leukopeni, lymfopeni Vanlige Febril nøytropeni^,◊, pancytopeni◊ Mindre vanlige Hemolyse, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	Svært vanlige Nøytropeni^,◊,◊◊, trombocytopeni^,◊,◊◊, anemi◊, leukopeni, lymfopeni Vanlige Febril nøytropeni^,◊, pancytopeni◊, hemolytisk anemi Mindre vanlige Hyperkoagulasjon, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige Overfølsomhet^	
Endokrine sykdommer	Vanlige Hypotyreose,	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Hypokalemi◊,◊◊, hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalsemi◊, hyponatremi◊, dehydrering◊◊, redusert appetitt◊◊, vekttap Vanlige Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalsemi+	Vanlige Hypokalemi◊,◊◊, hyperglykemi, hypokalsemi◊, diabetes mellitus◊, hypofosfatemi, hyponatremi◊, hyperurikemi, urinsyregikt, dehydrering◊◊, redusert appetitt◊◊, vekttap
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige Depresjon, insomni Mindre vanlige Tap av libido	Vanlige Depresjon, insomni
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Perifer nevropati◊◊, parestesi, svimmelhet◊◊, skjelving, dysgeusi, hodepine Vanlige Ataksi, balanseforstyrrelse, synkope◊◊, nevralgi, dysestesi	Svært vanlige Perifer nevropati◊◊ Vanlige Cerebrovaskulær sykdom◊, svimmelhet◊◊, synkope◊◊, nevralgi Mindre vanlige Intrakraniell blødning^, forbigående iskemisk anfall, cerebral iskemi
Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**

Øyesykdommer	Svært vanlige Katarakt, uklart syn Vanlige Redusert synsskarphet	Vanlige Katarakt Mindre vanlige Blindhet
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige Døvhet (inkludert hypakusis), tinnitus	
Hjertesykdommer	Vanlige Atrieflimmer◊,◊◊, bradykardi Mindre vanlige Arytmi, QT-forlengelse, atrieflutter, ventrikulære ekstrasystoler	Vanlige Hjerteinfarkt (inkludert akutt)^,◊, atrieflimmer◊,◊◊, stuvningssvikt◊, takykardi, hjertesvikt◊,◊◊, myokardiskemi◊
Karsykdommer	Svært vanlige Venøse tromboemboliske komplikasjoner^, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli^,◊,◊◊, hypotensjon◊◊ Vanlige Hypertensjon, ekkymose^	Svært vanlige Venøse tromboemboliske komplikasjoner^, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli^,◊,◊◊ Vanlige Vaskulitt, hypotensjon◊◊, hypertensjon Mindre vanlige Iskemi, perifer iskemi, intrakraniell venøs sinustrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Dyspné◊,◊◊, epistakse^, hoste Vanlige Dysfoni	Vanlige Pustevansker◊, dyspné◊,◊◊, pleurittsmerter◊◊, hypoksi◊◊
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Diaré◊,◊◊, forstoppelse◊, abdominalsmerter◊◊, kvalme, oppkast◊◊, dyspepsi, munntørrhet, stomatitt Vanlige Gastrointestinalblødning (inkludert rektalblødning, hemorroideblødning, blødende magesår og gingivalblødning)^,◊◊, dysfagi Mindre vanlige Kolitt, tyflitt	Vanlige Gastrointestinalblødning^,◊,◊◊, blokkering av tynntarm◊◊, diaré◊◊, forstoppelse◊, abdominalsmerter◊◊, kvalme, oppkast◊◊

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase Vanlige Levercelleskade◊◊, unormale leverfunksjonsprøver◊ hyperbilirubinemi Mindre vanlige Leversvikt^	Vanlige Kolestase◊, levertoksisitet, levercelleskade◊◊, økt alaninaminotransferase, unormale leverfunksjonsprøver◊ Mindre vanlige Leversvikt^
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige Utslett◊◊, kløe Vanlige Urtikaria, hyperhidrose, tørr hud, hyperpigmentering av hud, eksem, erytem Mindre vanlige Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer◊◊, misfarging av hud, lysfølsomhetsreaksjon	Vanlige Utslett◊◊ Mindre vanlige Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer◊◊
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Muskelsvakhet◊◊, muskelspasmer, bensmerter◊, smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (herunder ryggsmerter◊,◊◊), smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi◊ Vanlige Leddhevelser	Vanlige Muskelsvakhet◊◊, bensmerter◊, smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (herunder ryggsmerter◊,◊◊) Mindre vanlige Leddhevelser
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige Nyresvikt (inkludert akutt)◊,◊◊ Vanlige Hematuri^, urinretensjon, urininkontinens Mindre vanlige Ervervet Fanconis syndrom	Mindre vanlige Nyretubulinekrose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige Erektil dysfunksjon	

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige Fatigue◊,◊◊, ødem (inkludert perifert ødem), pyreksi◊,◊◊, asteni, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine og frysninger) Vanlige Brystsmerter◊,◊◊, letargi	Svært vanlige Fatigue◊,◊◊ Vanlige Perifert ødem, pyreksi◊,◊◊, asteni
Undersøkelser	Svært vanlige Økt alkalisk fosfatase i blod Vanlige Økt C-reaktivt protein	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige Fall, kontusjon^	

◊◊ Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter med NDMM som hadde fått lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason
^Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
◊ Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos myelompasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjon med deksametason, eller med melfalan og prednison
+ Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger
* Plateeptielkreft ble rapportert i kliniske studier av tidligere behandlede myelompasienter med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller
** Plateeptielkarsinom ble rapportert i en klinisk studie av nydiagnostiserte myelompasienter 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#

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)◊	Svært vanlige Pneumoni◊ Vanlige Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)◊, bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Trombocytopeni^,◊, nøytropeni^,◊, anemi◊, Leukopeni	Svært vanlige Trombocytopeni^,◊, nøytropeni^,◊, anemi◊, leukopeni Vanlige Febril nøytropeni^,◊
Endokrine sykdommer	Svært vanlige Hypotyreose	

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Redusert appetitt Vanlige Jernoverskudd, vekttap	Vanlige Hyperglykemi◊, redusert appetitt
Psykiatriske lidelser		Vanlige Humørforandringer◊~
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Svimmelhet, hodepine Vanlige Parestesi	
Hjertesykdommer		Vanlige Akutt hjerteinfarkt^,◊, atrieflimmer◊, hjertesvikt◊
Karsykdommer	Vanlige Hypertensjon, hematom	Vanlige Venøse tromboemboliske komplikasjoner, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli^◊
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Epistakse^	
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Diaré◊, abdominalsmerter (inkludert øvre), kvalme, oppkast, forstoppelse Vanlige Munntørrhet, dyspepsi	Vanlige Diaré◊, kvalme, tannpine
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige Unormale leverfunksjonsprøver	Vanlige Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige Utslett, tørr hud, kløe	Vanlige Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Muskelspasmer, smerter i muskler og skjelett (inkludert ryggsmerter◊ og smerter i ekstremiteter), artralgi, myalgi	Vanlige Ryggsmerter◊
Sykdommer i nyre og urinveier		Vanlige Nyresvikt◊
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige Fatigue, perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, faryngitt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine)	Vanlige Pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Vanlige 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 rapportertsom 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 (dobbeltblindet sikkerhetspopulasjon, forskjell mellom lenalidomid 5/10 mg ogplacebo ved innledende doseringsregime som forekom hos minst 2 forsøkspersoner)
  - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos ≥ 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 iandel mellom lenalidomid og placebo
- Fase 2-studie ved myelodysplastisk syndrom
  - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos ≥ 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

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)◊, nasofanyngtitt, pnemoni◊ Vanlige Sinusitt	Vanlige Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)◊, pneumoni◊
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige Tumor flare-reaksjon	Vanlige Tumor flare-reaksjon, plateepitelkreft^,◊, basalcellekarsinom^,◊
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Trombocytopeni^, nøytropeni^,◊, leukopeni◊, anemi◊ Vanlige Febril nøytropeni^,◊	Svært vanlige Trombocytopeni^, nøytropeni^,◊, anemi◊ Vanlige Febril nøytropeni^,◊, leukopeni◊
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Redusert appetitt, vekttap, hypokalemi Vanlige Dehydrering◊	Vanlige Dehydrering◊, hyponatremi, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Dysgeusi, hodepine, perifer nevropati	Vanlige Perifer sensorisk nevropati, letargi
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige Vertigo	
Hjertesykdommer		Vanlige Hjerteinfarkt (også aktutt)^,◊, hjertesvikt
Karsykdommer	Vanlige Hypotensjon◊	Vanlige Dyp venetrombose◊, lungeemboli^,◊, hypotensjon◊

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Dyspné◊	Vanlige Dyspné◊
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Diaré◊, kvalme◊, oppkast◊, forstoppelse Vanlige Abdominalsmerter◊	Vanlige Diaré◊, abdominalsmerter◊, forstoppelse
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige Utslett (inkludert allergisk dermatitt), kløe Vanlige Svetting om natten, tørr hud	Vanlige Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Muskelspasmer, ryggsmerter Vanlige Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet◊	Vanlige Ryggsmerter, muskelsvakhet◊, artralgi, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier		Vanlige Nyresvikt◊
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige Fatigue, asteni◊, perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi◊, hoste) Vanlige Frysninger	Vanlige Pyreksi◊, asteni◊, fatigue

^se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

◊ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved mantelcellelymfomAlgoritme brukt ved mantelcellelymfom:

- Kontrollert fase 2-studie ved mantelcellelymfom
  - Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos ≥ 5 % av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 2 % forskjell i andel mellom lenalidomid og kontrollgruppen
  - Alle behandlingsrelaterte grad 3 eller 4 bivirkninger hos ≥ 1 % av forsøkspersonene på lenalidomid og minst 1,0 % forskjell i andel mellom lenalidomid og kontrollgruppen
  - Alle behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos ≥ 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 ≥ 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 kombinasjonsterapi 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 lymfombehandlet med lenalidomid i kombinasjon med rituksimab

Organklassesystem / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens

Organklassesystem / foretrukket betegnelse (PT)	**Alle bivirkninger/Frekvens**	**Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Øvre luftveisinfeksjon Vanlige Pneumoni[◊], influensa, bronkitt, sinusitt, urinveisinfeksjon	Vanlige Pneumoni[◊], sepsis[◊], lungeinfeksjon, bronkitt, gastroenteritt, sinusitt, urinveisinfeksjon, cellulitt[◊]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Svært vanlige Tumour flare-reaksjon[^] Vanlige Plateepitelkarsinom i hud[◊,^,+]	Vanlige Basalcellekarsinom[^,◊]
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Nøytropeni[^,◊], anemi[◊], trombocytopeni[^], leukopeni[**], lymfopeni[***]	Svært vanlige Nøytropeni[^,◊] Vanlige Anemi[◊], trombocytopeni[^], febril nøytropeni[◊], pancytopeni, leukopeni[**], lymfopeni[***]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige Redusert appetitt, hypokalemi Vanlige Hypofosfatemi, dehydrering	Vanlige Dehydrering, hyperkalsemi[◊], hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige Depresjon, insomni	
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Hodepine, svimmelhet Vanlige Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi	Vanlige Synkope
Hjertesykdommer	Mindre vanlige Arytmi[◊]	
Karsykdommer	Vanlige Hypotensjon	Vanlige Lungeemboli[^,◊], hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige Dyspné[◊], hoste, Vanlige Orofaryngeale smerter, dysfoni	Vanlige Dyspné[◊]
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Abdominalsmerter[◊], diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, dyspepsi Vanlige Øvre abdominalsmerter, stomatitt, munntørrhet	Vanlige Abdominalsmerter[◊], diaré, forstoppelse, stomatitt
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige Utslett[*], kløe Vanlige Tørr hud, nattsvette, erytem	Vanlige Utslett[*], pruritus

Organklassesystem / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Muskelspasmer, ryggsmerter, artralgi Vanlige Smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter	Vanlige Muskelsvakhet, nakkesmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		Vanlige Akutt nyreskade◊
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige Pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem Vanlige Sykdomsfølelse, frysninger	Vanlige Fatigue, asteni
Undersøkelser	Svært vanlige Økt alaninaminotransferase Vanlige Vekttap, økt bilirubin i blod	

^Se pkt 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkningerAlgoritme brukt ved follikulært lymfom:
Kontrollert – fase 3-studie:

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

FL enkeltarm – fase 3-studie:

- NHL-008 Bivirkninger – alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos ≥ 5,0 % av forsøkspersoner
- NHL-008 Bivirkinger grad 3/4 – alle behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3/4 rapportert hos ≥ 1,0 % av forsøkspersoner
- NHL-008 Alvorlige bivirkninger – alle alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos ≥ 1,0 % av forsøkspersonene

◊ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier av follikulært lymfom
[+] Gjelder kun alvorlige bivirkninger
[*]Utslett inkluderer foretrukket betegnelse for utslett og makulopapuløst utslett
[**]Leukopeni inkluderer foretrukket betegnelse for leukopeni og redusert leukocyttall
***Lymfopeni inkluderer foretrukket betegnelse for lymfopeni og redusert lymfocyttall

Sammendrag i tabellform for bivirkninger etter markedsføring

I tillegg til de ovennevnte bivirkningene identifisert i de kliniske hovedstudiene, er følgende tabellbasert 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	Ikke kjent Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus	Ikke kjent Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Sjeldne Tumorlysesyndrom

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3−4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent Ervervet hemofili	
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne Anafylaktisk reaksjon^ Ikke kjent Avstøting av transplanterte organer	Sjeldne Anafylaktisk reaksjon^
Endokrine sykdommer	Vanlige Hypertyreose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige Pulmonal hypertensjon	Sjeldne Pulmonal hypertensjon Ikke kjent Interstitiell pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer		Ikke kjent Pankreatitt, gastrointestinal perforasjon (inkludert perforasjon av divertikkel, tarm og tykktarm)^
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent Akutt leversvikt^, toksisk hepatitt^, cytolytisk hepatitt^, kolestatisk hepatitt^, blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt^	Ikke kjent Akutt leversvikt^, toksisk hepatitt^
Hud- og underhuds-sykdommer		Mindre vanlige Angioødem Sjeldne Stevens-Johnsons syndrom^, toksisk epidermal nekrolyse^ Ikke kjent Leukocytoklastisk vaskulitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer^

^se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker som forårsaker alvorlige livstruende fosterskader. Hos aper forårsaket lenalidomid misdannelser som ligner de som er beskrevet med talidomid (se pkt. 4.6 og 5.3). Dersom lenalidomidtas under graviditet, kan det forventes at lenalidomid vil ha teratogen virkning 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 med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandlingmed 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 behandlesmed lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Nøytropeni grad 4 ble observert med en lavere frekvens i RVd-gruppen enn i 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 %).

Trombocytopeni grad 3 eller 4 ble observert i større grad i RVd-gruppen enn isammenligningsgruppen 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 myelomatose er assosiert med en lavere frekvens av nøytropeni grad 4 (8,5 % for Rd og Rd18), sammenlignet med MTP (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 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 på 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 på 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 på 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 og 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 høyere forekomst av nøytropeni grad 3 eller grad 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 hensiktsmessig behandling med vekstfaktorer. I tillegg ble det observert få tilfeller av febril nøytropeni (2,7 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 0,7 % av pasienter behandlet med placebo/rituksimab).

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab er også assosiert med høyere forekomst av trombocytopeni grad 3 eller 4 (1,4 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimabsammenlignet 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 sammen med 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 organklassesystemer: 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, forgiftningerog komplikasjoner ved medisinske prosedyrer (kontusjon) og karsykdommer (ekkymose).

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 etisolert Del (5q)-avvik sammenlignet med 17,3 % hos pasienter med Del (5q) og ett annet andre 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 som er ≥ 7 cm i 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 fikk en TFR-hendelse av grad 3 mot ingen pasienter i placebo/rituksimab-armen. I studien NHL-008 fikk 7/177 (4,0 %) av FL- pasienter 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-armenog 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 var nødt til å 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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: Andre immunsuppressiver. ATC-kode: L04A X04

Virkningsmekanisme
Lenalidomid bindes direkte til cereblon, en komponent i et cullin-ring-E3-ubiqitinligase enzymkompleks som omfatter deoksyribonukleinsyre (DNA)-skadebindende protein 1 (DDB1), cullin4 (CUL4) og cullinregulator 1 (Roc1). I hematopoetiske celler rekrutterer binding av lenalidomid cereblon substratproteinene aiolos og ikaros, lymfoidtranskripsjonsfaktorer, noe som fører til ubiqitinering og påfølgende nedbrytning av disse, som gir direkte cytotoksiske og immunmodulerendeeffekter.

Nærmere bestemt 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) har lenalidomid vist å selektivt hemme klonale avvik ved å øke apoptosen av Del (5q)-celler.
Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab øker antikropp-avhengig cellulær toksisitet (ADCC) og direkte tumorapoptose i folliulære lymfomceller.

Virkningsmekanismen til lenalidomid inkluderer også ytterligere aktiviteter som antiangiogene og pro-erytropoetiske egenskaper. Lenalidomid hemmer angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller og dannelsen av mikrokar, øker føtal hemoglobinproduksjon i CD34+ hematopoetiske stamceller og hemmer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF alfa 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 III-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 pasientertil placebo. De demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var balanserte i begge grupper.

Studien ble avblindet 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 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). Mediantotal 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	**0,61** (0,48, 0,76); < 0,001	
PFS2[e]		
Median[a] PFS2-tid, måneder (95 %)[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	
Totaloverlevelse		
Median[a] OS-tid, måneder (95 % CI)[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-rangtest 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 sluttdato: 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 månederuten dosebegrensende toksisitet) etter 2 kurer med konsolidasjonsbehandling med lenalidomid (25 mg/døgn, dag 1–21 av en 28-dagers syklus). Behandling skulle fortsette frem tilsykdomsprogresjon.

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. Total 614 pasienter ble randomisert: 307 pasienter til lenalidomid og 307 pasienter til placebo.

Studien ble avblindet 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 sikkerhetstiltakt, etter observasjon av en ubalanse i SPM-er (se pkt. 4.4).

Resultatene av PFS ved avblinding, etter en forhåndsplanlagt interimanalyse, med sluttdato 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 sammenlignetmed 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 bortezomib og deksametason hos pasienter hvor stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt

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

Pasientene i gruppen med lenalidomid, bortezomib og deksametason (RVd) fikk lenalidomid25 mg/døgn oralt på dag 1–14, intravenøs bortezomib 1,3 mg/m^2 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/døgn oralt på dag 1–21, og deksametason 40 mg/døgn 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/døgn oralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg/døgn 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, med 263 pasienter randomisert til RVd og 260 pasienter randomisert til Rd. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var godt balanserte mellom gruppene.

Resultatene for PFS, vurdert av IRAC, ved tidspunktet for den primære analysen, med sluttdato 5. november 2015 (50,6 måneders oppfølging) viste 24 % reduksjon av 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 × 8) (n = 263)	**Rd (4-ukers sykluser × 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-rangtest.
[e] Median oppfølging ble beregnet fra dato for randomisering.Data sluttdato = 1. des 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 stamcelletransplantasjonikke 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 avslo 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 dag1, 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 og547 pasienter randomisert til MPT. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baseline- karakteristika var godt balanserte i alle 3 grupper. Generelt hadde forsøkspersonene sykdom i avansertstadium: av den samlede studiepopulasjonen hadde 41 % ISS-stadium III og 9 % alvorlig nyresvikt (kreatininclearance [Cl_{cr}] < 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 oppfølgingstid 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 responsbedømmelseskomité; M = melfalan; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kanikke 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-rangtest 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) medeller 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 dag1 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/døgn 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) [¤]			
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)

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
Myelomrespons vurdert av utprøver n (%)			
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 utprøver (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 delvisrespons.
[a] Median er basert på Kaplan-Meier-estimat
[c] 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 dag1 til 21 i hver 28-dagers syklus, pluss 40 mg deksametason én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17til 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 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 til 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 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 ihver 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 endepunktet for effektiviteten var i begge studiene 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, medet 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 endepunkt for effektivitet, TTP (median oppfølgingstid 98,0 uker). Andelen av komplett respons og samlet respons var også i begge studier signifikant høyere i len/deks-armen enn i placebo/deks-armen. Resultatene av disse analyseneførte 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 i 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 behandlet med len/deks mot 20,0 uker (95 % KI: 16,1, 20,1) hos pasienter behandlet med placebo/deks. Median varighet av behandlingen var 44,0 uker (min: 0,1, maks: 254,9) for len/dex 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, mot 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 overlevelsesfordel 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
Totaloverlevelse Median [95 % KI], uker 1-år total overlevelses-andel	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, %] Komplett respons [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

[a] Tosidig log-ranktest som sammenligner overlevelseskurver mellom behandlingsgrupper.

[b] Tosidig kontinuitetsjustert chi-kvadrattest.

Myelodysplastisk syndrom

Effekt og sikkerhet av lenalidomid ble evaluert hos pasienter med transfusjonsrelatert anemi grunnetlav-

eller intermediær-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 (dobbeltblindet fase) og MDS-003, "intent-to-treat"-populasjonEndepunkt

	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 transfusjons-uavhengighet (uker)	4,6	4,1	0,3	4,1
Median varighet av transfusjons-uavhengighet (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, førde 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 avtransfusjonsuavhengighet 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 10mg-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 fracytogenetisk 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-målbar 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 sammevar 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 uavhengigvurderingsutvalg (IRC) og presenteres i tabellen 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 = Dataovervåkingskomité; 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 = progresjonsfrioverlevelse; 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. Tilhørendesekvensiell 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/m^2 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. Effektresultatene fra populasjonen med follikulært lymfom er presentert i tabell 14.

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

	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 (11,2, 16,0)
HR [95 % KI]	0,40 (0,29, 0,55)[b]	
p-verdi	< 0,0001[c]	
Objektiv respons[d] (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI[e]	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Komplett respons[d,f], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI[e]	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 (%) 95 % KI	126 (85,9) (78,6, 90,9)	114 (77,0) (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 R -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

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/m^2 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 N = 187[a]	Rituksimab-refraktær: Ja N = 77	Rituksimab-refraktær: Nei N = 110	Totalt N = 148	Rituksimab-refraktær: Ja N = 60	Rituksimab-refraktær: Nei 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)
Antall 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 somoppstår 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.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt et produktspesifikt unntak for Lenalidomid SUN som gjelder alle undersett av den pediatriske populasjonen for tilstander medmodne B-celleneoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk 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 oppløseligi 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/døgn, men legemidlet kan ikke påvises i sæd fra friske forsøkspersoner 3 dager etter seponering avvirkestoffet (se pkt. 4.4).

Biotransformasjon og eliminasjon
Resultater fra *in vitro* studier av metabolisme hos mennesker indikerer at lenalidomid ikke metaboliseres av cytokrom P450-enzymer. Dette antyder at administrasjon av lenalidomid sammen med legemidler som hemmer cytokrom P450-enzymer 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 anion transporterende 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/døgn 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 personer
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 vises varsomhet 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 med forsøkspersoner med 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 ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > 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 letale doser etter oral administrasjon var > 2 000 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 administrasjonav 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 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall
Lenalidomid SUN 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg harde kapsler
Gelatin
Titandioksid (E171)
Indigokarmin (E132)
Jernoksid, gult (E172)

Lenalidomid SUN 5 mg/ 25 mg harde kapsler
Gelatin
Titandioksid (E171)

Lenalidomid SUN 7,5 mg harde kapsler
Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid gult (E172)

Lenalidomid SUN 15 mg harde kapsler
Gelatin
Titandioksid (E171)
Indigokarmin (E132)

Trykkfarge
Skjellakk

Jernoksid, sort (E172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Lenalidomid SUN 2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 25 mg harde kapsler er pakket i klare polyvinylklorid (PVC) / polyklorotrifluoretylen (PCTFE) / aluminiumsfolieblister.

Lenalidomid SUN 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg harde kapsler er pakket i esker som inneholder 7, 14, 21, 28 eller 42 kapsler.

Lenalidomid SUN 2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 25 mg harde kapsler er pakket i klare polyvinylklorid (PVC) / polyklorotrifluoretylen (PCTFE) / aluminiumsfolie perforert endoseblisterpakning .

Lenalidomid SUN 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg harde kapsler er pakket i esker som inneholder 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 eller 42 x 1 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis 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 returneres til apoteket for trygg destruksjon ioverensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 19-13148
5 mg: 19-13149
7,5 mg: 19-13150
10 mg: 19-13151
15 mg: 19-13152
20 mg: 19-13153
25 mg: 19-13154

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. januar 2023
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2024