

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler
Revlimid 5 mg hårde kapsler
Revlimid 7,5 mg hårde kapsler
Revlimid 10 mg hårde kapsler
Revlimid 15 mg hårde kapsler
Revlimid 20 mg hårde kapsler
Revlimid 25 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 2,5 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 73,5 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 5 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 147 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 7,5 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 144,5 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 10 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 10 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 294 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 15 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 15 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 289 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 20 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 20 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 244,5 mg lactose (som vandfri lactose).

Revlimid 25 mg hårde kapsler

Hver kapsel indeholder 25 mg lenalidomid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 200 mg lactose (som vandfri lactose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler

Blågrønne/hvide kapsler, størrelse 4, 14,3 mm, der er mærket "REV 2.5 mg".

Revlimid 5 mg hårde kapsler

Hvide kapsler, størrelse 2, 18,0 mm, der er mærket "REV 5 mg".

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler

Lysegule/hvide kapsler, størrelse 2, 18,0 mm, der er mærket "REV 7.5 mg".

Revlimid 10 mg hårde kapsler

Blågrønne/lysegule kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, der er mærket "REV 10 mg".

Revlimid 15 mg hårde kapsler

Lyseblå/hvide kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, der er mærket "REV 15 mg".

Revlimid 20 mg hårde kapsler

Blågrønne/lyseblå kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, der er mærket "REV 20 mg".

Revlimid 25 mg hårde kapsler

Hvide kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, der er mærket "REV 25 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myelomatose

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

Revlimid som kombinationsbehandling (se pkt. 4.2) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvis de ikke er egnede til transplantation.

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantelcellelymfom

Revlimid som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantelcellelymfom (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Revlimid skal superviseres af en læge med erfaring i anvendelsen af behandlinger mod kræft.

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

- Dosis skal justeres på basis af kliniske og laboratoriemæssige parametre (se pkt. 4.4).

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

Dosering

Nydiagnosticeret myelomatose (NDMM)

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

Lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling initieres efter tilstrækkelig hæmatologisk restitution efter ASCT hos patienter uden tegn på progression. Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis det absolutte neutrofilantal (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Anbefalet dosis

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

- *Dosisreduktion*

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

^aEfter 3 cyklusser af lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt en gang dagligt, hvis det tolereres.

- *Trombocytopeni*

Når trombocytallet	Anbefalet forløb
Falder til $< 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 30 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1
For hvert efterfølgende fald til under $< 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 30 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt.

- *Neutropeni*

Når neutrofilantallet	Anbefalet forløb ^a
Falder til $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1
Ved hvert efterfølgende fald til $< 0,5 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau

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

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

Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis det absolutte neutrofilantal (absolute neutrophil counts, ANC) er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller trombocytallet er $< 50 \times 10^9/l$.

Anbefalet dosis

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

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

- *Dosisreduktionstrin*

	Lenalidomid ^a	Dexamethason ^a
Startdosis	25 mg	40 mg
Dosisniveau -1	20 mg	20 mg
Dosisniveau -2	15 mg	12 mg
Dosisniveau -3	10 mg	8 mg
Dosisniveau -4	5 mg	4 mg
Dosisniveau -5	2,5 mg	Ikke relevant

^a Dosereduktion for de to produkter kan håndteres uafhængigt

- *Trombocytopeni*

Når trombocytter	Anbefalet forløb
Falder til $< 25 \times 10^9/l$	Stop lenalidomid-dosis i resten af cyklusen ^a
Vender tilbage til $\geq 50 \times 10^9/l$	Nedsæt med et dosisniveau, når doseringen genoptages i den næste cyklus

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

- *Neutropeni*

Når neutrofiler	Anbefalet forløb
Først falder til $< 0,5 \times 10^9/l$	Afbrud behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 1 \times 10^9/l$, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet	Genoptag lenalidomid ved startdosis én gang dagligt
Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt
For hvert efterfølgende fald til under $< 0,5 \times 10^9/l$	Afbrud behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt.

Ved hæmatologisk toksicitet kan dosis af lenalidomid igen introduceres til det næste, højere dosisniveau (op til startdosis) ved forbedret knoglemarvsfunktion (ingen hæmatologisk toksicitet i mindst 2 på hinanden følgende cyklusser: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ med et trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ ved begyndelsen af en ny cyklus).

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

Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis ANC er $< 1,5 \times 10^9/l$, og/eller trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$.

Anbefalet dosis

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

- *Dosisreduktionstrin*

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

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

- *Trombocytopeni*

Når trombocytter	Anbefalet forløb
Først falder til $< 25 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 25 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid og melphalan ved dosisniveau -1
For hvert efterfølgende fald til under $< 30 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) én gang dagligt.

- *Neutropeni*

Når neutrofiler	Anbefalet forløb
Først falder til $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved startdosis på gang dagligt
Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt
For hvert efterfølgende fald til under $< 0,5 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau én gang dagligt.

^aHvis personen ikke har fået behandling med G-CSF, påbegyndes behandlingen med G-CSF. På dag 1 af den næste cyklus fortsættes G-CSF efter behov, og dosis af lenalidomid opretholdes, hvis neutropeni var den eneste DLT. Ellers nedsættes med et dosisniveau ved starten af den næste cyklus.

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

Behandling med lenalidomid må ikke startes ved ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytaltal $< 75 \times 10^9/l$ eller, afhængigt af infiltrationen af plasmaceller i knoglemarven, trombocytaltal $< 30 \times 10^9/l$.

Anbefalet dosis

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

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

- *Dosisreduktionstrin*

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

- *Trombocytopeni*

Når trombocytaltallet	Anbefalet forløb
første gang falder til $< 30 \times 10^9/l$ igen er $\geq 30 \times 10^9/l$	afbryd behandlingen med lenalidomid genoptag behandlingen ved dosisniveau -1
for hvert efterfølgende fald til under $30 \times 10^9/l$	afbryd behandlingen med lenalidomid

Når trombocytaltallet igen er $\geq 30 \times 10^9/l$	Anbefalet forløb genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) én gang dagligt. Dosér ikke under 5 mg/dag.
---	--

- *Neutropeni*

Når neutrofiltiltallet første gang falder til $< 0,5 \times 10^9/l$	Anbefalet forløb afbryd behandlingen med lenalidomid
igen er $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når neutropeni er den eneste observerede toksisitet	genoptag behandlingen med lenalidomid ved startdosis én gang dagligt
igen er $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når en anden dosisafhængig hæmotokosisk defekt end neutropeni observeres	genoptag behandlingen med lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt
For hvert efterfølgende fald til $< 0,5 \times 10^9/l$	afbryd behandlingen med lenalidomid
igen er $\geq 0,5 \times 10^9/l$	genoptag behandlingen med lenalidomid ved næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3) én gang dagligt. Dosér ikke under 5 mg/dag.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Behandling med lenalidomid må ikke startes ved ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytaltal $< 25 \times 10^9/l$.

Anbefalet dosis

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

- *Dosisreduktionstrin*

Startdosis	10 mg én gang dagligt på dag 1 til 21 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -1	5,0 mg én gang dagligt på dag 1 til 28 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -2	2,5 mg én gang dagligt på dag 1 til 28 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -3	2,5 mg hver 2. dag 1-28 i hver cyklus på 28 dag

- *Trombocytopeni*

Når trombocytaltallet Falder til $< 25 \times 10^9/l$	Anbefalet forløb Afbryd behandlingen med lenalidomid
Igen er $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ på mindst 2 tidspunkter i ≥ 7 dage, eller når trombocytaltallet forbedres til $\geq 50 \times 10^9/l$ på et vilkårligt tidspunkt	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3)

- *Neutropeni*

Når neutrofiltiltallet Falder til $< 0,5 \times 10^9/l$	Anbefalet forløb Afbryd behandlingen med lenalidomid
Igen er $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Genoptag behandlingen med lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3)

Seponering af lenalidomid

Opnår patienten ikke som minimum et mindre erytroidt respons i løbet af 4 måneder efter behandlingsstart, vist ved mindst 50 % reduktion af transfusionsbehovet eller, hvis der ikke er transfusionsbehov, en stigning i hæmoglobin på 1g/dl (0,62 mmol/l), bør lenalidomid seponeres.

Mantelcellelymfom

Anbefalet dosis

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

- *Dosisreduktionstrin*

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

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

- *Trombocytopeni*

Når trombocytter	Anbefalet forløb
Falder til $< 50 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dag
Vender tilbage til $\geq 60 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1)
For hvert efterfølgende fald til under $50 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør komplet blodtælling (CBC) mindst hver 7. dag
Vender tilbage til $\geq 60 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4 eller -5). Dosér ikke under dosisniveau -5

- *Neutropeni*

Når neutrofiler	Anbefalet forløb
Falder til $< 1 \times 10^9/l$ i mindst 7 dage eller Falder til $< 1 \times 10^9/l$ med associeret feber (legemstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller Falder til $< 0,5 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid og udfør CBC mindst hver 7. dag
Vender tilbage til $\geq 1 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1)
For hvert efterfølgende fald til under $1 \times 10^9/l$ i mindst 7 dage eller et fald til $< 1 \times 10^9/l$ med associeret feber (legemstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller et fald til $< 0,5 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 1 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4, -5). Dosér ikke under dosisniveau -5

Tumor-flare-reaktion

Lenalidomid kan fortsættes hos patienter med grad 1 eller 2 tumor-flare-reaktion (TFR) uden behandlingsafbrydelse eller dosisjustering, i henhold til lægens skøn. Hos patienter med grad 3 eller 4 TFR afbrydes lenalidomidbehandlingen, indtil TFR er bedret til \leq grad 1, og patienterne kan behandles for symptomer i henhold til retningslinjerne for behandling af grad 1 og 2 TFR (se pkt. 4.4).

Alle indikationer

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

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

Specielle populationer

- Pædiatrisk population

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

- Ældre

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose: patienter, der ikke er egnede til transplantation

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

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

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

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

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

Myelomatose: patienter, der har fået mindst én tidligere behandling

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantelcellelymfom

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

- Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat nyrefunktion og myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellymfom. Følgende dosisjusteringer anbefales ved behandlingsstart og i løbet af behandlingen hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadium. Der foreligger ingen fase III studieerfaring med nyresygdom i slutstadiet (end stage renal disease, ESRD) (kreatininclearance < 30 ml/min, der kræver dialyse).

Myelomatose

Nyrefunktion (kreatininclearance)	Dosisjustering (Dag 1 til 21 i gentagne cyklusser på 28 dage)
Moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min)	10 mg/dag ¹
Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende)	7,5 mg/dag ² 15 mg hver anden dag
Nyresygdom i slutstadiet (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)	5 mg/dag. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen.

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

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

Mantelcellelymfom

Nyrefunktion (kreatininclearance)	Dosisjustering (dag 1 til 21 i gentagne cyklusser på 28 dage)
Moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min \leq kreatininclearance < 50 ml/min)	10 mg/dag ¹
Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende)	7,5 mg/dag ² 15 mg hver anden dag
Nyresygdom i slutstadiet (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)	5 mg/dag. På dialyседage skal dosis administreres efter dialysen.

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

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

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

- Patienter med nedsat leverfunktion

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

Administration

Oral anvendelse.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsel mht. graviditet

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

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

Kriterier for, at kvinder ikke er fertile

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

- Alder \geq 50 år med naturlig amenorre i \geq 1 år (*Amenorre som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke fertilitet).

- Tidlig menopause bekræftet af en speciallæge i gynækologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

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

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

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

- Forstå den forventede teratogene risiko ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder
- Forstå nødvendigheden af at bruge kondom ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret), under behandlingen og i 1 uge efter dosisafbrydelser og/eller efter behandlingsophør
- Forstå, at hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han tager Revlimid eller kort efter, han er holdt op med at tage Revlimid, skal han straks informere sin behandlende læge, og at det anbefales at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

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

- Patienten overholder betingelserne i "Programmet til svangerskabsforebyggelse", herunder bekræftelse af, at patienten har et passende forståelsesniveau
- Patienten har anerkendt ovennævnte betingelser

Prævention

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

Følgende kan betragtes som eksempler på velegnede præventionsmetoder:

- Implantat
- Spiral, som frigiver levonorgestrel
- Medroxyprogesteronacetat-depot
- Sterilisation af æggeleder

- Seksuelt samleje kun med en vasektomeret mandlig partner. Vasektomien skal bekræftes af to negative sædanalyser
- P-piller kun med ægløsningshæmmende progestogen (dvs. desogestrel)

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

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

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

Graviditetstest

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

Før behandling indledes

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

Opfølgning og afslutning af behandling

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

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

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

Patienten må ikke donere blod under behandlingen og i 1 uge efter ophør med behandling med lenalidomid.

Undervisningsmaterialer, begrænsninger for ordination og udlevering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at støtte patienterne, så det undgås, at fostre udsættes for lenalidomid. Derfor vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersonale for at skærpe opmærksomheden på advarslerne vedrørende lenalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om prævention inden behandlingen indledes, og for at rådgive om behovet for graviditetstest. Den ordinerende læge skal informere mandlige og kvindelige patienter om den forventede teratogene risiko og de strenge krav til at forebygge graviditet, som specificeret i "Programmet til svangerskabsforebyggelse", og give patienterne hensigtsmæssigt informationsmateriale, patientkort og/eller tilsvarende redskaber i overensstemmelse med de nationalt implementerede retningslinjer. Et nationalt kontrolleret

udleveringssystem er implementeret i samarbejde med de nationale myndigheder. Det kontrollerede distributionssystem omfatter anvendelse af et patientkort og/eller tilsvarende redskab for kontrol af ordination og udlevering samt indsamling af detaljerede data i relation til indikationen for nøje at monitorere *off label*-anvendelse i det pågældende land. Idéelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af lenalidomid til kvinder i den fertile alder bør finde sted inden for 7 dage efter ordinationen, og efter en sundhedsperson har konstateret en negativ graviditetstest.

Andre særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myokardieinfarkt

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

Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser

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

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

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

Som følge deraf bør patienter med kendte risikofaktorer, herunder tidligere trombose, monitoreres nøje. Der bør træffes foranstaltninger til at forsøge at minimere alle de risikofaktorer, som kan ændres (f.eks. rygning, hypertension og hyperlipidæmi). Samtidig administration af erythropoietiner eller tromboemboliske hændelser i anamnesen kan også øge risikoen for trombose hos disse patienter. Derfor bør erythropoietiner eller andre stoffer, som kan øge risikoen for trombose, som f.eks. hormonsubstitutionsbehandling, anvendes med forsigtighed hos patienter med myelomatose, som får lenalidomid sammen med dexamethason. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til over 12 g/dl (7,4 mmol/l), bør behandlingen med erythropoietiner seponeres.

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

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

Neutropeni og trombocytopeni

Lenalidomids primære, dosisbegrænsende toksiciteter er neutropeni og trombocytopeni. Der skal foretages komplet blodtælling, herunder tælling af hvide blodlegemer med differentialtælling, trombocytal, hæmoglobin og hæmatokrit ved *baseline*, hver uge i de første 8 uger af lenalidomidbehandlingen og derefter månedligt for at kontrollere for cytopeni. Hos patienter med mantelcellelymfom skal monitoreringsfrekvensen være hver 2. uge i cyklus 3 og 4 og derefter ved start af hver cyklus. Det kan være nødvendigt at reducere dosis (se pkt. 4.2).

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

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

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

- Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid

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

Samlet set blev grad 4 neutropeni observeret med en højere frekvens i armene med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med armene med placebo-vedligeholdelsesbehandling i de 2 studier, der evaluerede lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling hos NDMM-patienter, der har gennemgået ASCT (32,1% vs 26,7% [16,1% vs 1,8% efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 16,4% vs 0,7% i IFM 2005-02). Bivirkninger på grund af behandlingsrelateret neutropeni medførte seponering af lenalidomid hos 2,2 % af patienterne i CALGB 100104 og hos 2,4 % af patienterne i IFM 2005-02. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med sammenlignelige hyppigheder i armene med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling og placebo-vedligeholdelsesbehandling i de to studier (0,4 % vs 0,5 % [0,4% vs 0,5% efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % vs 0 % i IFM 2005-02). Patienterne skal informeres om straks at rapportere febrile episoder, og behandlingsafbrydelse og/eller dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

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

- Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason.

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

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

- Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, og somer i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison.

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

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

- Myelomatose hos patienter, der har fået mindst én tidligere behandling

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

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

- Myelodysplastisk syndrom

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

- Mantelcellelymfom

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

Thyroidesygdomme

Der er rapporteret tilfælde af hypo- og hypertyroidisme. Optimal kontrol af komorbide tilstande, der påvirker thyreoideafunktionen, anbefales før behandlingen påbegyndes. Overvågning af thyreoideafunktionen anbefales ved behandlingsstart og fortløbende.

Perifer neuropati

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid, som er kendt for at forårsage svær perifer neuropati. Der er ikke observeret nogen stigning i tilfælde af perifer neuropati ved langvarig anvendelse af lenalidomid til behandling af nydiagnosticeret myelomatose.

Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom

Da lenalidomid har antineoplastisk aktivitet, kan der optræde komplikationer i form af tumorlysesyndrom (TLS). I forbindelse med lenalidomidbehandling er TLS og tumor-flare-reaktion (TFR) observeret med frekvensen "almindelig" hos patienter med kronisk lymfocytisk leukæmi (CLL) og med frekvensen "ikke almindelig" hos patienter med lymfomer. Dødelige tilfælde af TLS er blevet rapporteret under behandling med lenalidomid. Det er patienter med stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få TLS og TFR. Der skal udvises forsigtighed, når lenalidomidbehandling initieres hos disse patienter, og patienterne skal monitoreres nøje, især i løbet af første cyklus og ved dosisøgning, og der skal tages passende forholdsregler. Der er sjældne

rapporter om TLS hos MM-patienter i behandling med lenalidomid og ingen rapporter fra MDS-patienter i behandling med lenalidomid.

Tumorbyrde

- Mantelcellelymfom

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

Tidlige dødsfald

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

Bivirkninger

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

Patienter med stor tumorbyrde bør derfor overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.8), herunder tegn på tumor-flare-reaktion (TFR). Der henvises til pkt. 4.2 for dosisjustering ved TFR.

Stor tumorbyrde blev defineret som mindst én læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

Tumor-flare-reaktion

- Mantelcellelymfom

Nøje overvågning og evaluering for TFR anbefales. Patienter med højt intentionalt prognostisk indeks for mantelcellelymfom (MIPI) på diagnosetidspunktet eller massiv sygdom (mindst én læsion, hvor den længste diameter er ≥ 7 cm) ved *baseline* kan være i risiko for TFR. Tumor-flare-reaktion kan ligne sygdomsprogression. Patienter i studie MCL-002 og MCL-001, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler med hensyn til TFR skal tages efter nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2).

Allergiske reaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner hos patienter i behandling med lenalidomid (se pkt. 4.8). Patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner under behandling med thalidomid, skal følges tæt, da der i litteraturen er rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret om alvorlige kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, ved brug af lenalidomid. Patienter skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af dem, der ordinerer medicinen, og bør instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler disse symptomer. Lenalidomid skal seponeres ved eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer. Behandlingen må ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Afbrydelse eller seponering af lenalidomidbehandling bør overvejes ved andre former for hudreaktion, afhængigt af sværhedsgraden. Patienter, der tidligere har haft alvorligt udslæt i forbindelse med thalidomidbehandling, bør ikke få lenalidomid.

Lactoseintolerans

Revlimidkapsler indeholder lactose, og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (*Lapp Lactase deficiency*) eller glucose/galactosemalabsorption.

Sekundær primær malignitet

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

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

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

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

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

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

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

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

Progression til akut myeloid leukæmi ved lav- eller intermediær-1-risiko MDS

- Karyotype

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

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

- TP53-status

En TP53-mutation findes hos 20 til 25 % af patienterne med lav risiko MDS Del (5q) og er forbundet med en højere risiko for progression til akut myeloid leukæmi (AML). I en post-hoc-analyse af et klinisk studie med lenalidomid ved lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom (MDS-004) var den estimerede 2-års hyppighed for progression til AML 27,5 % hos IHC-p53-positive patienter (1 % testniveau af kraftig kernefarvning ved brug af immunhistokemisk vurdering af p53-proteinet som et surrogat for TP53-mutationstatus) og 3,6 % hos IHC-p53-negative patienter ($p=0,0038$) (se pkt. 4.8).

Progression til andre maligniteter ved mantelcellelymfom

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

Leversygdomme

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

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

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

Infektion med eller uden neutropeni

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

Nogle af tilfældene af viral reaktivering var dødelige.

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

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om reaktivering af hepatitis B hos patienter, der fik lenalidomid, og som tidligere har været inficeret med hepatitis B-virus (HBV). Nogle af disse tilfælde udviklede sig til akut leversvigt og førte til seponering af lenalidomid og passende antiviral behandling. Hepatitis B-virusstatus bør klarlægges før behandling med lenalidomid påbegyndes. For patienter, der tester positive for HBV-infektion, anbefales det at konsultere en læge med erfaring i at behandle hepatitis B. Der bør udvises forsigtighed, når lenalidomid anvendes til patienter, der tidligere har været inficeret med HBV, herunder patienter, som er anti-HBc-positive, men HBsAg-negative. Disse patienter bør overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion under hele behandlingen.

- Nydiagnosticerede patienter med myelomatose

Der var en større hyppighed af intolerans (grad 3 eller 4 uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, seponering) hos patienter i alderen > 75 år, ISS trin III, ECOG PS ≤ 2 eller CrCl < 60 ml/min, når lenalidomid gives i kombination. Patienter bør vurderes nøje for deres evne til at tolerere lenalidomid i kombination, under hensyntagen til alder, ISS trin III, ECOG PS ≤ 2 eller CrCl < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

Katarakt

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Orale præventionsmidler

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

Warfarin

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

Digoxin

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

Statiner

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

Dexamethason

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

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

In vitro er lenalidomid et substrat for P-gp, men det er ikke en P-gp-hæmmer. Samtidig administration af flere doser af den potente P-gp-hæmmer quinidin (600 mg, to gange dagligt) eller den moderate P-

gp-hæmmer/substrat temsirolimus (25 mg) har ingen klinisk relevant virkning på lenalidomids farmakokinetik (25 mg). Samtidig administration af lenalidomid ændrer ikke temsirolimus' farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Nyligt diagnosticeret myelomatose: patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid

Der blev anvendt en konservativ tilgang til at bestemme bivirkningerne fra CALGB 100104. Bivirkningerne, der er beskrevet i tabel 1, omfatter hændelser, der blev rapporteret efter HDM/ASCT, samt hændelser fra perioden med vedligeholdelsesbehandling. En anden analyse, der identificerede hændelser, der forekom efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling, tyder på, at de

hyppigheder, der er anført i tabel 1, kan være højere end dem, der rent faktisk blev observeret i perioden med vedligeholdelsesbehandling. I IFM 2005-02 stammede bivirkningerne kun fra perioden med vedligeholdelsesbehandling.

De alvorlige bivirkninger, som blev observeret hyppigere ($\geq 5\%$) med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling end med placebo, var:

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

I IFM 2005-02-studiet var de bivirkninger, der blev observeret hyppigere med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling end med placebo, neutropeni (60,8 %), bronkitis (47,4 %), diarré (38,9 %), nasofaryngitis (34,8 %), muskelspasmer (33,4 %), leukopeni (31,7 %), asteni (29,7 %), hoste (27,3 %), trombocytopeni (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) og pyreksi (20,5 %).

I CALGB 100104-studiet var de bivirkninger, der blev observeret hyppigere med lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling end med placebo, neutropeni (79,0 % [71,9% efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling]), trombocytopeni (72,3 % [61,6%]), diarré (54,5% [46,4%]), udslæt (31,7 % [25,0%]), øvre luftvejsinfektion (26,8 % [26,8%]), træthed (22,8 % [17,9%]), leukopeni (22,8 % [18,8%]) og anæmi (21,0 % [13,8%]).

Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason

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

- Lungebetændelse (9,8 %)
- Nyresvigt (herunder akut) (6,3 %)

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

Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison

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

- Febril neutropeni (6,0 %)
- Anæmi (5,3 %)

De bivirkninger, der hyppigere blev observeret med MPR+R eller MPR+ p end med MPp+p var: neutropeni (83,3 %), anæmi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni (38,8 %), forstoppelse (34,0 %), diarré (33,3 %), udslæt (28,9 %), pyreksi (27,0 %), perifert ødem (25,0 %), hoste (24,0 %), nedsat appetit (23,7 %) og asteni (22,0 %).

Patienter med myelomatose, der har fået mindst én tidligere behandling

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

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

- Venøs tromboemboli (dyb venetrombose (DVT), lungeemboli) (se pkt. 4.4).
- Grad 4 neutropeni (se pkt. 4.4)

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

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

Alvorlige bivirkninger omfatter:

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

De almindeligt observerede bivirkninger, der forekom hyppigere i lenalidomid-grupperne sammenlignet med kontrolarmen i fase III-studiet, var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), forstoppelse (19,6 %), kvalme (19,6 %), pruritus (25,4 %), udslæt (18,1 %), træthed (18,1 %) og muskelspasmer (16,7 %).

Mantelcellelymfom

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid hos patienter med mantelcellelymfom er baseret på data fra 254 patienter fra et randomiseret, kontrolleret fase 2-studie, MCL-002 (se pkt. 5.1).

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

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

- Neutropeni (3,6 %)
- Lungeemboli (3,6 %)
- Diarré (3,6 %)

De hyppigst observerede bivirkninger, der i studie MCL-002 opstod hyppigere i lenalidomidarmen end i kontrolarmen, var neutropeni (50,9 %), anæmi (28,7 %), diarré (22,8 %), træthed (21,0 %), forstoppelse (17,4 %), pyreksi (16,8 %) og udslæt (herunder allergisk dermatitis) (16,2 %).

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

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

Tabel over bivirkninger

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

Oversigt over kombinationsbehandling i tabelform

Grundlaget for nedenstående tabel er data indsamlet under studier af myelomatose med kombinationsbehandling. Data er ikke blevet justeret i forhold til den længere behandlingsvarighed i

lenalidomid-baserede arme, der fortsatte behandling til sygdomsprogression, *versus* komparator-arme i de pivotale myelomatosestudier (se pkt. 5.1).

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

Oversigt i tabelform for monoterapi ved MM

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

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

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni^{◊,a}, øvre luftvejsinfektion, neutropenisk infektion, bronkitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasofaryngitis, rinitis</p> <p><u>Almindelig</u> Infektion[◊], urinvejsinfektion^{◊,*}, nedre luftvejsinfektion, lungeinfektion[◊]</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni^{◊,a}, neutropenisk infektion</p> <p><u>Almindelig</u> Sepsis^{◊,b}, bakteriæmi, lungeinfektion[◊], bakteriel nedre luftvejsinfektion, bronkitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], herpes zoster[◊], infektion[◊]</p>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<p><u>Almindelig</u> Myelodysplastisk syndrom^{◊,*}</p>	
Blod og lymfesystem	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni^{^,◊}, febril neutropeni^{^,◊}, trombocytopeni^{^,◊}, anæmi, leukopeni[◊], lymfopeni</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni^{^,◊}, febril neutropeni^{^,◊}, trombocytopeni^{^,◊}, anæmi, leukopeni[◊], lymfopeni</p> <p><u>Almindelig</u> Pancytopeni[◊]</p>
Metabolisme og ernæring	<p><u>Meget almindelig</u> Hypokaliæmi</p>	<p><u>Almindelig</u> Hypokaliæmi, dehydrering</p>
Nervesystemet	<p><u>Meget almindelig</u> Paræstesi</p> <p>Almindelig Perifer neuropati^c</p>	<p><u>Almindelig</u> Hovedpine</p>
Vaskulære sygdomme	<p>Almindelig Lungeemboli^{◊,*}</p>	<p><u>Almindelig</u> Dyb venetrombose^{^,◊,d}</p>
Luftveje, thorax og mediastinum	<p><u>Meget almindelig</u> Hoste</p> <p><u>Almindelig</u> Dyspnø[◊], rinoré</p>	<p>Almindelig Dyspnø[◊]</p>
Mave-tarm-kanalen	<p><u>Meget almindelig</u> Diarré, forstoppelse,</p>	<p><u>Almindelig</u> Diarré, opkastning, kvalme</p>

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
	abdominalsmerter, kvalme <u>Almindelig</u> Opkastning, øvre abdominalsmerter	
Lever og galdeveje	<u>Meget almindelig</u> Unormale leverfunktionstests	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstests
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt, tør hud	<u>Almindelig</u> Udslæt, kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer <u>Almindelig</u> Myalgi, muskuloskeletale smerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed, asteni, pyreksi	<u>Almindelig</u> Træthed, asteni

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

* Gælder kun alvorlige bivirkninger

^ Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

^c "Perifer neuropati" kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati

^d "Dyb venetrombose" kombineret bivirkningsterm, der inkluderer følgende foretrukne termer: Dyb venetrombose, trombose, venøs trombose

Oversigt over kombinationsbehandling i tabelform ved MM

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

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

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Pneumoni [◊] , infektion i de øvre luftveje [◊] , bakterie-, virus og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , nasofaryngitis, faryngitis, bronkitis [◊] <u>Almindelig</u> Sepsis [◊] , sinuitis [◊]	<u>Almindelig</u> Pneumoni [◊] , bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , cellulitis [◊] , sepsis [◊] , bronkitis [◊]

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<u>Ikke almindelig</u> Basalcellekarinomer ^{^,◊} , planocellulær hudcancer ^{^,◊,*}	<u>Almindelig</u> Akut myeloid leukæmi [◊] , myelodysplastisk syndrom [◊] , planocellulært hudkarinom ^{^,◊,**} <u>Ikke almindelig</u> T-celletype akut leukæmi [◊] , basalcellekarinom ^{^,◊} , tumorlysesyndrom
Blod og lymfe- system	<u>Meget almindelig</u> Neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anæmi [◊] , blødningsforstyrrelser [^] , leukopeni <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,◊} , pancytopeni [◊] <u>Ikke almindelig</u> Hæmolyse, autoimmun hæmolytisk anæmi, hæmolytisk anæmi	<u>Meget almindelig</u> Neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anæmi [◊] , leukopeni <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,◊} , pancytopeni [◊] , hæmolytisk anæmi <u>Ikke almindelig</u> Hyperkoagulation, koagulopati
Immunsystemet	<u>Ikke almindelig</u> Overfølsomhed [^]	
Det endokrine system	<u>Almindelig</u> Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Hypokaliæmi [◊] , hyperglykæmi, hypokalcæmi [◊] , nedsat appetit, vægttab <u>Almindelig</u> Hypomagnesiæmi, hyperurikæmi, dehydrering [◊] , hyperkalcæmi ⁺	<u>Almindelig</u> Hypokaliæmi [◊] , hyperglykæmi [◊] , hypokalcæmi [◊] , diabetes mellitus [◊] , hypofosfatæmi, hyponatriæmi [◊] , hyperurikæmi, podagra, nedsat appetit, vægttab
Psykiske forstyrrelser	<u>Meget almindelig</u> Depression, insomni <u>Ikke almindelig</u> Tab af libido	<u>Almindelig</u> Depression, insomni
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Perifer neuropati (eksklusive motorisk neuropati), svimmelhed, tremor, dysgeusi, hovedpine <u>Almindelig</u> Ataksi, balanceforstyrrelser	<u>Almindelig</u> Cerebrovaskulær hændelse [◊] , svimmelhed, synkope <u>Ikke almindelig</u> Intrakraniel blødning [^] , transitorisk cerebral iskæmi, cerebral iskæmi
Øjne	<u>Meget almindelig</u> Katarakt, sløret syn <u>Almindelig</u> Nedsat synsskarphed	<u>Almindelig</u> Katarakt <u>Ikke almindelig</u> Blindhed
Øre og labrynt	<u>Almindelig</u> Døvhed (herunder hypakusi), tinnitus	

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Hjerte	<p><u>Almindelig</u> Atrieflimren[◊], bradykardi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Arytmi, forlænget QT-interval, atrieflagren, ventrikulære ekstrasystoler</p>	<p><u>Almindelig</u> Myokardieinfarkt (herunder akut)^{^,◊}, atrieflimren[◊], kongestiv hjerteinsufficiens[◊], takykardi, hjerteinsufficiens[◊], myokardieiskæmi[◊]</p>
Vaskulære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^{^,◊}</p> <p><u>Almindelig</u> Hypotension[◊], hypertension, ekkymose[^]</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^{^,◊}</p> <p><u>Almindelig</u> Vaskulitis</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Iskæmi, perifer iskæmi, intrakraniel venøs sinustrombose</p>
Luftveje, thorax og mediastinum	<p><u>Meget almindelig</u> Dyspnø[◊], epistaxis[^]</p>	<p><u>Almindelig</u> Respirationsbesvær[◊], dyspnø[◊]</p>
Mave-tarm-kanalen	<p><u>Meget almindelig</u> Diarré[◊], forstoppelse[◊], abdominalsmerter[◊], kvalme, opkastning, dyspepsi</p> <p><u>Almindelig</u> Gastrointestinal blødning (herunder rektalblødning, hæmorrhoidblødning, blødende mavesår og gingivalblødning)[^], mundtørhed, stomatitis, dysfagi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Colitis, tyflitis</p>	<p><u>Almindelig</u> Diarré[◊], forstoppelse[◊], abdominalsmerter[◊], kvalme, opkastning</p>
Lever og galdeveje	<p><u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstest[◊]</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Leversvigt[^]</p>	<p><u>Almindelig</u> Kolestasis[◊], unormale leverfunktionstest[◊]</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Leversvigt[^]</p>
Hud og subkutane væv	<p><u>Meget almindelig</u> Udslæt, pruritus</p> <p><u>Almindelig</u> Urticaria, hyperhidrose, tør hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Misfarvning af huden, lysfølsomhedsreaktion</p>	<p><u>Almindelig</u> Udslæt</p>

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, knoglesmerter [◊] , smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmerter [◊]), artralgi [◊] <u>Almindelig</u> Muskelsvaghed, hævelse af led, myalgi	<u>Almindelig</u> Muskelsvaghed, knoglesmerter [◊] , smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmerter [◊]) <u>Ikke almindelig</u> Hævelse af led
Nyrer og urinveje	<u>Meget almindelig</u> Nyresvigt (herunder akut) [◊] <u>Almindelig</u> Hæmaturi [^] , urinretention, urininkontinens <u>Ikke almindelig</u> Erhvervet Fanconis syndrom	<u>Ikke almindelig</u> Renal tubulær nekrose
Det reproduktive system og mammae	<u>Almindelig</u> Erektildysfunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed [◊] , ødemer (herunder perifere ødemer), pyreksi [◊] , asteni, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine og kulderystelser) <u>Almindelig</u> Brystsmerter, letargi	<u>Almindelig</u> Træthed [◊] , pyreksi [◊] , asteni
Undersøgelser	<u>Almindelig</u> Forhøjet C-reaktivt protein	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<u>Almindelig</u> Faldtendens, kontusion [^]	

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

[◊] Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med multipelt myelom behandlet med lenalidomid i kombination med dexamethason eller med melphalan og prednison

+ Gælder kun alvorlige bivirkninger

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

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

Tabel med oversigt af monoterapi

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

Tabel 3. Bivirkninger indberettet i kliniske studier hos patienter med myelodysplastisk syndrom, der blev behandlet med lenalidomid#

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
---	------------------------------------	--

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊]	<u>Meget almindelig</u> Pneumoni [◊] <u>Almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , bronkitis
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni ^{^,◊} , neutropeni ^{^,◊} , Leukopeni	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni ^{^,◊} , neutropeni ^{^,◊} , leukopeni <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,◊}
Det endokrine system	<u>Meget almindelig</u> Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit <u>Almindelig</u> Jernoverload, vægttab	<u>Almindelig</u> Hyperglykæmi [◊] , nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser		<u>Almindelig</u> Humørsvingninger ^{◊,~}
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Svimmelhed, hovedpine <u>Almindelig</u> Paræstesi	
Hjerte		<u>Almindelig</u> Akut myokardieinfarkt ^{^,◊} , atrieflimren [◊] , hjerteinsufficiens [◊]
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Hypertension, hæmatom	<u>Almindelig</u> Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli ^{^,◊}
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Epistaxis [^]	
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré [◊] , abdominalsmerter (herunder i den øvre del), kvalme, opkastning, forstoppelse <u>Almindelig</u> Mundtørhed, dyspepsi	<u>Almindelig</u> Diarré [◊] , kvalme, tandpine
Lever og galdeveje	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstest	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstest
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt, tør hud, pruritus	<u>Almindelig</u> Udslæt, pruritus

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, smerter i knogler, led og muskler (herunder rygmerter [◊] og ekstremitetssmerter), artralgi, myalgi	<u>Almindelig</u> Rygmerter [◊]
Nyrer og urinveje		<u>Almindelig</u> Nyresvigt [◊]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed, perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, faryngitis, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine)	<u>Almindelig</u> Pyreksi
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		<u>Almindelig</u> Faldtendens

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

[~]Humørsvingninger blev rapporteret som en almindelig alvorlig bivirkning i fase III-studier hos patienter med myelodysplastisk syndrom.

Det blev ikke rapporteret som en grad 3 eller 4 bivirkning

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

Algoritme anvendt for myelodysplastisk syndrom:

- Fase III-studie hos patienter med myelodysplastisk syndrom (dobbelblind sikkerhedspopulation, forskel mellem lenalidomid 5/10 mg og placebo i henhold til indledende dosisforløb; bivirkningen forekommer hos mindst 2 personer)
 - Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos $\geq 5\%$ af personerne på lenalidomid, og mindst 2 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
 - Alle grad 3 og 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne på lenalidomid, og mindst 1 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
 - Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne på lenalidomid, og mindst 1 % forskel i andelen mellem lenalidomid og placebo
- Fase II-studie hos patienter med myelodysplastisk syndrom
 - Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos $\geq 5\%$ af personerne i behandling med lenalidomid
 - Alle grad 3 og 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i behandling med lenalidomid
 - Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos 1 % af personerne i behandling med lenalidomid

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

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , nasofaryngitis, pneumoni [◊] <u>Almindelig</u> Sinuitis	<u>Almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , pneumoni
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<u>Almindelig</u> Tumor-flare-reaktion	<u>Almindelig</u> Tumor-flare-reaktion, planocellulær hudcancer ^{^,◊} , basalcellecarcinom ^{^,◊}

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni ^{^,◇} , leukopeni [◇] , anæmi [◇] <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,◇}	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni ^{^,◇} , anæmi [◇] <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,◇} , leukopeni [◇]
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit, væggtab, hypokaliæmi <u>Almindelig</u> Dehydrering [◇]	<u>Almindelig</u> Dehydrering [◇] , hyponatriæmi, hypokalcæmi
Psykiske forstyrrelser	<u>Almindelig</u> Insomni	
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Dysgeusi, hovedpine, perifer neuropati	<u>Almindelig</u> Perifer sensorisk neuropati, letargi
Øre og labyrint	<u>Almindelig</u> Vertigo	
Hjerte		<u>Almindelig</u> Myokardieinfarkt (herunder akut) ^{^,◇} , hjerteinsufficiens
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Hypotension [◇]	<u>Almindelig</u> Dyb venetrombose [◇] , lungeemboli ^{^,◇} , hypotension [◇]
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Dyspnø [◇]	<u>Almindelig</u> Dyspnø [◇]
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré [◇] , kvalme [◇] , opkastning [◇] , forstoppelse <u>Almindelig</u> Abdominal smerter [◇]	<u>Almindelig</u> Diarré [◇] , abdominalsmerter [◇] , forstoppelse
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt (herunder allergisk dermatitis), pruritus <u>Almindelig</u> Nattesved, tør hud	<u>Almindelig</u> Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, rygsmerter <u>Almindelig</u> Artralgi, ekstremitetssmerter, muskelsvaghed [◇]	<u>Almindelig</u> Rygsmerter, muskelsvaghed [◇] , artralgi, ekstremitetssmerter
Nyrer og urinveje		<u>Almindelig</u> Nyresvigt [◇]

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed, asteni [◊] , perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi [◊] , hoste) <u>Almindelig</u> Kulderystelser	<u>Almindelig</u> Pyreksi [◊] , asteni [◊] , træthed

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

- Mantelcellelymfom kontrolleret fase II-studie
 - Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos $\geq 5\%$ af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 2 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
 - Alle grad 3 eller 4 bivirkninger, der opstod hos $\geq 1\%$ af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1,0 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
 - Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen hos $\geq 1\%$ af personerne i lenalidomidarmen, og mindst 1,0 % forskel i forholdet mellem lenalidomid- og kontrolarmen
- Mantelcellelymfom fase II-studie med en enkelt arm
 - Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen hos $\geq 5\%$ af personerne
 - Alle grad 3 eller 4 bivirkninger, der opstod under behandlingen, og som blev rapporteret hos 2 eller flere personer
 - Alle alvorlige bivirkninger, der opstod under behandlingen, og som blev rapporteret hos 2 eller flere personer

Oversigt over bivirkninger efter markedsføring i tabelform

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

Tabel 5. Bivirkninger indberettet efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med lenalidomid

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Ikke kendt</u> Virusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af hepatitis B-virus	<u>Ikke kendt</u> Virusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af hepatitis B-virus
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		<u>Sjælden</u> Tumorlysesyndrom
Blod og lymfesystem	<u>Ikke kendt</u> Erhvervet hæmofili	
Immunsystemet	<u>Ikke kendt</u> <u>Afstødning af transplanterede solide organer</u>	
Det endokrine system	<u>Almindelig</u> Hypertyroidisme	
Luftveje, thorax og mediastinum		<u>Ikke kendt</u> Interstitiel pneumonitis
Mave-tarm-kanalen		<u>Ikke kendt</u> Pankreatitis, gastrointestinal perforation (herunder divertikulær og intestinal perforation samt tyktarmsperforation) [^]
Lever og galdeveje	<u>Ikke kendt</u> Akut leversvigt [^] , toksisk hepatitis [^] , cytolytisk hepatitis [^] , kolestatisk hepatitis [^] , blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis [^]	<u>Ikke kendt</u> Akut leversvigt [^] , toksisk hepatitis [^]

Systemorganklasse / foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Hud og subkutane væv		<p><u>Ikke almindelig</u> Angioødem</p> <p><u>Sjælden</u> Stevens-Johnsons syndrom[^], toksisk epidermal nekrolyse[^]</p> <p><u>Ikke kendt</u> Leukocytoklastisk vaskulitis, lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer[^]</p>

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkningers

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Teratogenicitet

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

Neutropeni og trombocytopeni

- Nyligt diagnosticeret myelomatose: patienter, der har gennemgået ASCT og er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid

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

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

- Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason.

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

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

- Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, og som er i behandling med lenalidomid i kombination med melphalan og prednison

Kombinationen af lenalidomid og melphalan og prednison hos nydiagnosticerede patienter med myelomatose er forbundet med en større hyppighed af grad 4 neutropeni (34,1 % med

MPR+R/MPR+p) sammenlignet med ed MPp+p (7,8 %). Der blev observeret en større hyppighed af grad 4 febril neutropeni (1,7 % med MPR+R/MPR+p sammenlignet med 0,0 % med MPp+p).

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

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

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

- Patienter med myelodysplastisk syndrom

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

- Patienter med mantelcellelymfom

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

Venøs tromboemboli

Der er en øget risiko for DVT og lungeemboli forbundet med anvendelse af kombinationen lenalidomid plus dexamethason og i mindre grad med anvendelse af lenalidomid i kombination med melphalan og prednison hos patienter med myelomatose eller anvendelse af lenalidomid-monoterapi hos patienter med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom (se pkt. 4.5).. Samtidig administration af erythropoietiner eller dyb venetrombose i anamnesen kan også øge risikoen for trombose hos disse patienter.

Myokardieinfarkt

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

Blødningsforstyrrelser

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

Allergiske reaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner. Der er i litteraturen rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret om alvorlige kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner, ved brug af lenalidomid. Patienter, der tidligere har haft alvorligt udslæt i forbindelse med thalidomidbehandling, bør ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

Anden primær malignitet

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

Akut myeloid leukæmi

- Myelomatose

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

- Myelodysplastisk syndrom

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

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

Leversygdomme

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

Rabdomyolyse

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

Thyroideasygdomme

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

Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom

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

Gastrointestinale sygdomme

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunsuppressiva. ATC-kode: L04 AX04.

Virkningsmekanisme

Lenalidomids virkningsmekanisme inkluderer anti-neoplastiske, anti-angiogene, pro-erythropoietiske og immunmodulerende egenskaber. Især hæmmer Lenalidomid proliferationen af bestemte hæmatopoietiske tumorceller (inklusive MM-plasmatumorceller og celler med deletioner i kromosom 5). Lenalidomid øger både T-celle- og Natural Killer-(NK)-cellemedieret immunitet og antallet af NKT-celler. Endvidere hæmmer lenalidomid angiogenesisen ved at blokere migrering og adhæsion af endothelceller og dannelsen af mikrokar. Det øger føtal hæmoglobin-produktion af CD34+-hæmatopoietiske stamceller og hæmmer monocytters produktion af pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6).

For MDS Del (5q) blev det vist, at lenalidomid hæmmer den unormale klon specifikt ved at øge apoptose af Del (5q)-celler.

Lenalidomid binder direkte til cereblon, en komponent af et cullin-ring E3 ubiquitinligase enzymkompleks, der omfatter deoxyribonukleinsyre (DNA) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og regulator for cullin 1 (Roc1). Når lenalidomid er til stede, binder cereblon substratproteinerne Aiolos og Ikaros, som er lymfoide transkriptionsfaktorer, og fører til deres ubiquitiner og efterfølgende nedbrydning med cytotoxiske og immunmodulerende virkninger som resultat.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lenalidomids virkning og sikkerhed er blevet evalueret i 5 fase III-studier af nydiagnosticeret myelomatose, i to fase III-studier af recidiverende refraktær myelomatose, ét fase III-studie og ét fase II-studie af myelodysplastisk syndrom og ét fase-II af mantelcellelymfom som beskrevet nedenfor.

Nydiagnosticeret myelomatose

- Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos patienter, der har gennemgået ASCT

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

CALGB 100104

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

Patienterne blev inden for 90-100 dage efter ASCT randomiseret 1:1 til at få vedligeholdelsesbehandling med enten lenalidomid eller placebo. Vedligeholdelsesdosis var 10 mg én gang dagligt dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dage (øget til højst 15 mg én gang dagligt efter

3 måneder i fravær af dosisbegrænsende toksicitet), og behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression.

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

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

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

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

Resultatet af studiet, hvor man bruger 1. februar 2016 som cut-off dato, kan ses i tabel 6.

Tabel 6: Oversigt over samlede data for virkning

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Investigatorvurderet PFS		
Median ^a PFS-tid, måneder (95% CI) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR [95% CI] ^c ; p-værdi ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Median ^a PFS2-tid, måneder (95% CI) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [95% CI] ^c ; p-værdi ^d	0,61 (0,48, 0,78); <0,001	
Samlet overlevelse		
Median ^a OS-tid, måneder (95% CI) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
8-års-overlevelseshastighed, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-værdi ^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	
Opfølgning		
Median ^f (min., maks.), måneder: alle overlevende patienter	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

CI = konfidensinterval, HR = *hazard* ratio, max = maksimum, min = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse;

^aMedianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

^b95% CI omkring medianen.

^cBaseret på Cox proportionale risikomodel, der sammenligner risikofunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.

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

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

^fMedian opfølgning efter ASCT for alle overlevende patienter.

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

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I en opdateret analyse af PFS, PFS2 og OS med 3. marts 2014 som afskæringsdato, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 45,5 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 7:

Tabel 7: Oversigt over samlede data for virkning

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Investigator-vurderet PFS - (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c , p-værdi ^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 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c , p-værdi ^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		
Samlet overlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] ^c , p-værdi ^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		
Opfølgning (måneder)			
Median ^f (min; maks): alle patienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloma-respons^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Samlet respons: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Varighed af respons - (måneder)^h			
Median ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelom-behandling, CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, d = lavdosis dexamethason, HR = hazard ratio, IMWG = International Myeloma Working Group, IRAC = Independent Response Adjudication Committee, M = melphalan: maks = maksimum, min = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, P = prednison, PFS = progressionsfri overlevelse, PR = delvist respons; R = lenalidomid, Rd = Rd, der gives indtil dokumentation for sygdomsprogression, Rd18 = Rd, der gives i ≥ 18 cyklusser, SE = standardfejl, T = thalidomid, VGPR = meget godt delvist respons, vs = versus.

a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

b 95 % CI om medianen.

c Baseret på Cox proportional hazards model, der sammenligner farefunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.

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

e Eksplorativt endepunkt (PFS2)

f Medianen er den univariate statistik uden justering for censurering.

g Bedste vurdering af adjudikeret respons i løbet af behandlingsfasen af studiet (for definitioner på hver responskategori), dataafskæring 24. maj 2013.

h Dato for dataskæring 24. maj 2013

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

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

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

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

I en analyse af PFS, PFS2, OS ved anvendelse af en afskæringsdato i april 2013, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 62,4 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 8:

Tabel 8. Oversigt over samlede data for virkning

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

CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, HR = hazard rate, M = melphalan, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, p = placebo, P = prednison, PD = progressiv sygdom, PR = delvist respons, R = lenalidomid, SD = stabil sygdom, VGPR = meget godt delvist respons.

^a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet

^bPFS2 (et eksploratorisk endepunkt) blev for alle patienter (ITT) defineret som tidspunktet fra randomisering til start på tredjevalgs antimyelomabehandlingen (antimyeloma therapy, AMT) eller dødsfald for alle randomiserede patienter

Understøttende studier af nydiagnosticeret myelomatose

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

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

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

Myelomatose med mindst én tidligere behandling

Effekten og sikkerheden af lenalidomid blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebo- og parallel-gruppe-kontrollerede, multicenter, fase III-studier (MM-009 og MM-010). I disse studier blev behandling med lenalidomid plus dexamethason sammenlignet med behandling med dexamethason alene hos patienter med multipelt myelom, som tidligere havde fået behandling. Af de 353 patienter i MM-009 og MM-010 studierne, som fik lenalidomid/dexamethason, var 45,6 % i alderen 65 år og derover. Af de 704 patienter, som blev vurderet i MM-009 og MM-010 studierne, var 44,6 % i alderen 65 år og derover.

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

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

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

Forud planlagte interrim-analyser af begge studier viste, at len/dex statistisk var væsentligt bedre ($p < 0,00001$) end dexamethason alene til at nå det primære endepunkt, TTP (median opfølgningsvarighed på 98,0 uger). Frekvenserne for fuldstændig respons og samlet respons i len/dex-

armen var væsentligt højere end i placebo/dex-armen i begge studier. Resultaterne fra disse analyser førte derefter til en afblinding i begge studier for at gøre det muligt for patienter i placebo/dex-gruppen at modtage behandling med len/dex-kombinationen.

En udvidet opfølgingsanalyse af effekten blev gennemført med en median opfølgning på 130,7 uger. Tabel 9 giver en oversigt over de poolede resultater af opfølgingsanalyserne af effekten for MM-009- og MM-010-studierne.

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

Tabel 9. Oversigt over resultater for effektanalyser på skæringsdatoen for den forlængede opfølgning – Poolede MM-009 og MM-010 studier (skæringsdatoer hhv. den 23. juli 2008 og 2. marts 2008)

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

a: Two-tailed log rank test med sammenligning af overlevelseskurverne mellem behandlingsgrupperne.

b: Two-tailed kontinuitetskorrigeret chi i anden test.

Myelodysplastisk syndrom

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev evalueret hos patienter med transfusionsafhængig anæmi, der skyldes lav- eller intermedieær 1-risiko myelodysplastisk syndrom med en deletion 5q cytogenisk anomali, med eller uden yderligere cytogeniske anomalier i to primære studier: et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret 3-arms fase III-studie af to doser af oral lenalidomid

(10 mg og 5 mg) *versus* placebo (MDS-004) og et multicenter, enkeltarms, open-label fase II-studie af lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

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

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

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

Tabel 10. Oversigt over resultater for virkning – studie MDS-004 (dobbelblind fase) og MDS-003 intention-to-treat-populationen

Endepunkt	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusionsuafhængighed (≥ 182 dage) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusionsuafhængighed (≥ 56 dage) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Mediantid til transfusionsuafhængighed (uger)	4,6	4,1	0,3	4,1
Median varighed af transfusionsuafhængighed (uger)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Median stigning i Hgb, g/dl (mmol/l)	6,4	5,3	2,6	5,6

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

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

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

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

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

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

Mediantiden til transfusionsuafhængighed i armen med lenalidomid 10 mg var 4,6 uger. Den mediane varighed af transfusionsuafhængighed blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene, men den burde overstige 2 år for lenalidomidbehandlede personer. Den mediane stigning i hæmoglobin (Hgb) fra *baseline* i armen med 10 mg var 6,4 g/dl (4,0 mmol/l).

Yderligere endepunkter for studiet omfattede cytogenetisk respons (i armen med 10 mg blev der observeret et større og mindre cytogenetisk respons hos hhv. 30,0 % og 24,0 % af patienterne), bedømmelse af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og progression til akut myeloid leukæmi.

Resultaterne for cytogenetisk respons og HRQoL stemte overens med fundene fra det primære endepunkt og favoriserede behandling med lenalidomid sammenlignet med placebo.

I MDS-003 opnåede en stor andel af patienterne med myelodysplastisk syndrom transfusionsuafhængighed (> 182 dage) på lenalidomid 10 mg (58,1 %). Mediantiden til transfusionsuafhængighed var 4,1 uger. Den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden var 114,4 uger. Den mediane stigning i hæmoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl (3,5 mmol/l). Større og mindre cytogenetisk respons blev observeret hos hhv. 40,9 % og 30,7 % af personerne.

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

Mantelcellelymfom

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

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

Lenalidomid blev administreret oralt 25 mg én gang dagligt de første 21 dage (D1 til D21) af gentagne 28-dages cyklusser indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion skulle have en lavere startdosis af lenalidomid på 10 mg dagligt med det samme skema.

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

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

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

Tabel 11. Resumé af virkningsresultaterne - studie MCL-002, *intention-to-treat*-population

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

	Lenalidomidarm N = 170	Kontrolarm N = 84
Responsvarighed, median^a [95 % CI] (uger)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Samlet overlevelse		
HR [95 % CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-test, p-værdi	0,520	

CI = konfidensinterval, CRR = rate for fuldstændigt respons, CR= fuldstændigt respons, CRu = fuldstændigt respons ikke bekræftet, DMC = *Data Monitoring Committee*, ITT = *intention-to-treat*, HR = *hazard ratio*, KM = Kaplan-Meier, MIPI = *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, NA = ikke relevant, ORR = samlet responsrate, PD= progressiv sygdom, PFS = progressionsfri overlevelse, PR= delvist respons, SCT = stamcelletransplantation, SD: stabil sygdom, SE = standardfejl.

^a Medianen er baseret på KM-estimatet.

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

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

^d Stratifikationsvariable inkluderede tid fra diagnostisering til første dosis (< 3 år og ≥ 3 år), tid fra sidste tidligere systemiske anti-lymfombehandling til første dosis (< 6 måneder og ≥ 6 måneder), tidligere SCT (ja eller nej) og MIPI ved *baseline* (lav, intermediær og høj risiko).

^e Sekventiel test var baseret på et vægtet gennemsnit af en log-rank-teststatistik ved hjælp af den ustratificerede log-rank-test for øget prøvestørrelse og den ustratificerede long-rank-test for den primære analyse. Vægtningerne er baseret på observerede hændelser på tidspunktet for det tredje DMC-møde og baseret på forskellen mellem observerede og forventede hændelser på tidspunktet for den primære analyse. Den forbundne sekventielle HR og det korresponderende 95 % CI vises.

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med lenalidomid i alle undergrupper af den pædiatriske population med myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

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

Fordeling

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

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

Biotransformation og elimination

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

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

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Populationsfarmakokinetiske analyser omfattede patienter med let nedsat leverfunktion (N=16, total bilirubin > 1 til $\leq 1,5$ x ULN eller ASAT > ULN) og indikerede, at let nedsat leverfunktion ikke

påvirker lenalidomids clearance (eksponering i plasma). Der foreligger ingen data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Andre intrinsiske faktorer

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Lenalidomid har akut toksicitetspotentiale. De dødelige minimumsdoser efter oral administration var > 2000 mg/kg/dag hos gnavere. Gentagen oral administration af 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i op til 26 uger gav en reversibel behandlingsrelateret stigning i nyre-bækken-mineralisering ved alle 3 doser, navnlig hos hunnerne. Niveaueu uden observerede negative effekter (*No observed adverse effect level*, NOAEL) blev vurderet til at være mindre end 75 mg/kg/dag og er cirka 25 gange større end den humane, daglige eksponering baseret på AUC-eksponeringen. Gentagen oral administration af 4 og 6 mg/kg/dag til aber i op til 20 uger forårsagede dødelighed og væsentlig toksicitet (udpræget væggtab, reduktion af røde og hvide blodlegemer og trombocytal, blødning fra flere organer, inflammation af mavetarmkanalen, lymfom- og knoglemarvsatrofi). Gentagen oral administration af 1 og 2 mg/kg/dag til aber i op til 1 år fremkaldte reversible ændringer i knoglemarvens cellularitet, et let fald i forholdet mellem myeloide/erytroide celler og thymusatrofi. Der blev observeret en svag suppression af antallet af hvide blodlegemer ved 1 mg/kg/dag, hvilket nogenlunde svarer til dosis hos mennesker på basis af AUC-sammenligninger.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Vandfri lactose

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Kapselskal

Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg hårde kapsler

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Gul jernoxid (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg hårde kapsler

Gelatine

Titandioxid (E171)

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler

Gelatine

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Revlimid 15 mg hårde kapsler

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Blæk til tryk

Shellac

Propylenglycol

Sort jernoxid (E172)

Kaliumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC) / polychlorotrifluorethylen (PCTFE) / aluminium-blister, der indeholder 7 hårde kapsler.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg hårde kapsler

Pakningsstørrelse på 7 eller 21 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Revlimid 7,5 mg/20 mg/25 mg hårde kapsler

Pakningsstørrelse på 21 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal returneres til apotekspersonalet til sikker bortskaffelse i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg hårde kapsler

EU/1/07/391/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. juni 2007

Dato for seneste fornyelse: 16. februar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Revlimid findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Storbritannien

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den relevante nationale myndighed i hvert land aftale detaljerne omkring et kontrolleret distributionssystem og implementere sådanne programmer nationalt for at sikre at:
 - Alle læger, som har til hensigt at ordinere Revlimid, og alle apoteker, der eventuelt udleverer Revlimid, modtager information, der stiles direkte til sundhedspersonale som beskrevet nedenfor, inden produktet lanceres på markedet.
 - Alt sundhedspersonale, som har til hensigt at ordinere (og udlevere) Revlimid, modtager en informationspakke til læger, inden produktet lanceres på markedet (og hvor det er hensigtsmæssigt og med samtykke fra den relevante nationale myndighed, inden udleveringen). Informationspakken skal indeholde følgende:
 - Sæt med oplysningsmateriale til sundhedspersonale
 - Informationsbrochurer til patienter
 - Patientkort
 - Produktresume (SmPC), indlægsseddel og mærkning.
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et program til svangerskabsforebyggelse (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) i hvert medlemsland. Detaljerne i dette program skal aftales med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og være på plads, inden produktet lanceres på markedet.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale den finale ordlyd af den information, der stiles direkte til sundhedspersonale, og indholdet af informationspakken til læger med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og sikre, at materialet indeholder de nøgleelementer, der er beskrevet nedenfor.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give samtykke til implementering af patientkortsystemet i hvert enkelt medlemsland.
5. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ligeledes aftale følgende med hvert enkelt medlemsland:
 - Detaljerne for implementering af MDS-sikkerhedsstudie efter markedsføring (Post-Authorisation Safety Study, MDS PASS)
 - Implementeringen af nationale foranstaltninger for at vurdere effektiviteten og overholdelsen af PPP.

Nøgleelementer, der skal implementeres

Information, der stiles direkte til sundhedspersonale

Den information, der stiles direkte til sundhedspersonale, skal bestå af to elementer:

- En kernetekst, som skal godkendes af Udvalget for Humanmedicinske Lægemedler (CHMP).
- Specifikke, nationale krav, som er aftalt med den relevante nationale myndighed angående:
 - Distribuering af produktet
 - Sikkerhed for at alle passende foranstaltninger er blevet iværksat, inden at Revlimid ordineres.

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersonale

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersonale skal indeholde følgende elementer:

- Kort baggrundsinformation angående lenalidomid og den godkendte indikation
- Dosering
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering pga. lenalidomids teratogenicitet hos dyr og den forventede teratogene effekt af lenalidomid hos mennesker, herunder en oversigt over resultaterne fra studie CC-5013-TOX-004

- Sundhedspersonalets forpligtelser i forbindelse med ordinationen af Revlimid
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med forståelig vejledning og rådgivning
 - Patienterne skal være i stand til at overholde de krav, der stilles til sikker brug af Revlimid
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med informationsbrochure og patientkort
- Råd om sikkerhed, som er relevante for alle patienter
 - Beskrivelse og håndtering af neutropeni og trombocytopeni, herunder incidensrater fra kliniske studier
 - Beskrivelse og håndtering af kutane reaktioner
 - Beskrivelse og håndtering af tromboemboli-risikoen, herunder incidensrater fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring
 - Beskrivelse og håndtering af leversygdomme
 - Brug til patienter med nyresvigt
 - Beskrivelse og håndtering af tromboemboli-risikoen, herunder incidensrater fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring
 - Brug hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion
 - Bortskaffelse af uønsket medicin
 - Lokale, national-specifikke foranstaltninger for at Revlimid, der ordineres på recept, kan udleveres
 - Beskrivelse af risikoen for tumor-flare-reaktion hos patienter med MCL
 - Forklaring angående risikoen for neuropati ved længerevarende brug.
 - Beskrivelse af risikoen for progression til AML hos patienter med MDS, herunder incidensrater fra kliniske studier
 - Beskrivelse af risikoen for anden primær malignitet
- Beskrivelse af PPP og kategorisering af patienter på basis af køn og fødedygtighed
 - Algoritme til implementering af PPP
 - Definition af kvinder i den fertile alder og af de forholdsregler, som lægen skal tage i tvivlstilfælde
- Råd om sikkerhed, som er relevante for kvinder i den fertile alder
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Beskrivelse af PPP
 - Nødvendigheden af effektiv prævention (også selvom kvinden har amenorre) og definition af effektiv prævention
 - Graviditetstest-regime
 - Rådgivning om passende test
 - Før behandlingen påbegyndes
 - Under behandlingen baserende på præventionsmetoden
 - Efter behandlingens afslutning
 - Nødvendigheden af omgående at ophøre med Revlimid, hvis der er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheden af omgående at oplyse det til lægen, hvis der er mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhed, som er relevante for mænd
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Nødvendigheden af at bruge kondomer, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke bruger sikker kontraception (også selvom manden er vasektomeret)
 - Under behandlingen med Revlimid
 - I en uge efter sidste dosis.
 - At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid, imens han tager, eller kort tid efter, at han er ophørt med Revlimid
- Krav i forbindelse med en opstået graviditet
 - Instruktion i omgående at ophøre med Revlimid, hvis der er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheden af at opsøge en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning
 - Lokale kontaktdetaljer til rapportering af ethvert tilfælde om mistænkt graviditet
 - Formularer til rapportering af bivirkninger

- Tjekliste til læger for at sikre at patienter modtager passende rådgivning angående behandlingen, præventionsmetoder og beskyttelse mod graviditet i overensstemmelse med køn og fertilitet
- Detaljer om MDS PASS, hvor det fremhæves, at før Revlimid ordineres, skal sundhedspersonalet inkludere MDS-patienter i PASS
- Formularer til rapportering af bivirkninger

Oplysningsbrochurer til patienter

Der bør være tre typer af oplysningsbrochurer til patienterne:

- En brochure til fertile, kvindelige patienter og deres partnere
- En brochure til ikke-fertile kvinder
- En brochure til mænd

Alle patientbrochurer skal indeholde følgende elementer:

- At lenalidomid er teratogent hos dyr og forventes at have teratogen virkning hos mennesker
- At Revlimid kan forårsage neutropeni og trombocytopeni og at regelmæssige blodtest er nødvendige
- At Revlimid kan forårsage venøs og arteriel tromboemboli
- Beskrivelse af patientkortet og dets nødvendighed
- Bortskaffelse af uønsket medicin
- Vejledning til patienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer i håndtering af lenalidomid
- Nationale eller andre specifikke foranstaltninger, der finder anvendelse, for at en recept på Revlimid, kan blive udleveret
- At patienten ikke må give Revlimid til andre personer
- At patienten ikke må donere blod
- At patienten skal oplyse lægen om enhver bivirkning
- At der udføres et studie for at indsamle information om lægemidlets sikkerhed og for at monitorere den hensigtsmæssige anvendelse, samt at MDS-patienter skal inkluderes i studiet, før behandlingen med Revlimid påbegyndes

De efterfølgende informationer skal også findes i de tilsvarende brochurer:

Brochure til fertile, kvindelige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af PPP
- Nødvendigheden af effektiv prævention (også selvom kvinden har amenoré) og definition af effektiv prævention
- Graviditetstest-regime
 - Før behandlingen påbegyndes
 - Hver 4. uge under behandlingen undtagen ved bekræftet æggeleder-sterilisation
 - Efter behandlingens afslutning
- Nødvendigheden af omgående at ophøre med Revlimid, hvis der er mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af omgående at oplyse det til lægen, hvis der er mistanke om graviditet

Brochure til mandlige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at bruge kondomer, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke bruger sikker kontraktion (også selvom manden er vasektomeret)
 - Under behandlingen med Revlimid
 - I én uge efter sidste dosis.
- At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid.

Patientkort

Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Bekræftelse på at der er gennemført en passende rådgivning
 - Dokumentation om status for fertilitet
 - Datoerne for og resultaterne af graviditetstest
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
En ikke-interventionssikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring af patienter med myelodysplastisk syndrom (MDS), der behandles med lenalidomid, for at indsamle sikkerhedsdata fra anvendelsen af lenalidomid hos MDS-patienter og for at monitorere <i>off label</i> anvendelse	Årlige sikkerheds-opdateringer med PSUR'er Endelig rapport over studieresultater: 31. december 2022
En ikke-interventionssikkerhedsundersøgelse for Revlimid efter tilladelse til markedsføring til behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose (NDMM), der ikke er egnede til transplantation, for at samle sikkerhedsdata for anvendelsen af Revlimid hos NDMM-patienter.	Årlige sikkerhedsopdateringer med PSUR'er Endelig rapport over studieresultater: 1. december 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 2,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/007 7 hårde kapsler
EU/1/07/391/005 21 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/008 7 hårde kapsler
EU/1/07/391/001 21 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 7,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 10 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 10 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/010 7 hårde kapsler
EU/1/07/391/002 21 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 10 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 15 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 15 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 hårde kapsler
21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/011 7 hårde kapsler
EU/1/07/391/003 21 hårde kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 15 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 20 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 20 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 20 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 25 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 25 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Lenalidomid forventes at være skadeligt for et ufødt barn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel skal afleveres til apoteket

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/391/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Revlimid 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Revlimid 25 mg hårde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Celgene Europe Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler
Revlimid 5 mg hårde kapsler
Revlimid 7,5 mg hårde kapsler
Revlimid 10 mg hårde kapsler
Revlimid 15 mg hårde kapsler
Revlimid 20 mg hårde kapsler
Revlimid 25 mg hårde kapsler

lenalidomid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- **Lægen har ordineret Revlimid til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.**
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revlimid
3. Sådan skal du tage Revlimid
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Revlimid indeholder det aktive stof 'lenalidomid'. Dette lægemiddel tilhører en gruppe lægemidler, som påvirker den måde, dit immunsystem virker på.

Anvendelse

Revlimid anvendes hos voksne mod:

1. Myelomatose
2. Myelodysplastisk syndrom (MDS)
3. Mantelcellelymfom (MCL)

Myelomatose

Myelomatose er en kræfttype, der påvirker en bestemt type af hvide blodlegemer, der kaldes plasmaceller. Disse celler ophobes i knoglemarven og gennemgår ukontrollerede celledelinger. Dette kan beskadige knogler og nyrer.

Myelomatose kan normalt ikke helbredes. Tegn og symptomer kan imidlertid kraftigt reduceres eller forsvinde i en periode. Dette kaldes et 'respons'.

Nyligt diagnosticeret myelomatose - hos patienter, som har gennemgået knoglemarvstransplantation
Revlimid anvendes som eneste lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling, når patienterne er tilstrækkeligt restitueret efter en knoglemarvstransplantation.

Nyligt diagnosticeret myelomatose – hos patienter, som ikke er egnede til at gennemgå en knoglemarvstransplantation

- et antiinflammatorisk lægemiddel, der kaldes dexamethason.
- et kræftlægemiddel, der kaldes melphalan, og
- et immunundertrykkende lægemiddel, der kaldes prednison.

Du skal tage disse andre lægemidler i begyndelsen af behandlingen og derefter fortsætte med kun at tage Revlimid.

Hvis du er 75 år eller derover, eller hvis du har moderate til svære nyreproblemer, vil din læge undersøge dig grundigt, før du starter behandlingen.

Myelomatose - hos patienter, som tidligere har fået behandling

- Revlimid tages sammen med et antiinflammatorisk lægemiddel (mod betændelseslignende reaktioner), der kaldes dexamethason.

Revlimid kan forhindre, at tegn og symptomer fra myelomatose bliver værre. Det har også vist sig at kunne forsinke myelomatose fra at vende tilbage efter behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

MDS er en samling af mange forskellige blod- og knoglemarvssygdomme. Blodlegemerne bliver unormale og fungerer ikke korrekt. Patienterne kan opleve forskellige tegn og symptomer, herunder et lavt antal røde blodlegemer (anæmi), behov for blodtransfusion og infektionsrisiko.

Revlimid bruges alene til at behandle voksne patienter, der er blevet diagnosticeret med MDS, når følgende gælder:

- Du har behov for regelmæssige blodtransfusioner for at behandle lave niveauer af røde blodlegemer ('transfusionsafhængig anæmi')
- Du har anomali i cellerne i knoglemarven, der kaldes en 'isoleret 5q-deletion cytogenetisk anomali'. Det betyder, at din krop ikke danner nok raske blodlegemer.
- Du har fået andre behandlinger, der ikke er hensigtsmæssige eller ikke virker godt nok.

Revlimid kan øge antallet af raske røde blodlegemer, som kroppen danner, ved at reducere antallet af unormale celler:

- Dette kan reducere det nødvendige antal blodtransfusioner. Det er muligt, at det ikke er nødvendigt med en blodtransfusion.

Mantelcellelymfom (MCL)

MCL er kræft i immunsystemet (lymfevævet). Det påvirker en type hvide blodlegemer, der kaldes B-lymfocytter (eller B-celler). MCL er en sygdom, hvor B-celler vokser ukontrolleret og opbygges i lymfævævet, knoglemarven eller blodet.

Revlimid alene anvendes til at behandle voksne patienter, der tidligere er blevet behandlet med andre lægemidler.

Sådan virker Revlimid

Revlimid virker ved at påvirke kroppens immunsystem og direkte angribe kræften. Det virker på flere forskellige måder:

- ved at stoppe kræftcellernes udvikling
- ved at stoppe blodkarrenes vækst i kræften
- ved at stimulere en del af immunsystemet, så kræftcellerne angribes.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revlimid

Tag ikke Revlimid

- hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, **da Revlimid forventes at være skadeligt for det ufødte barn** (se punkt 2, "Graviditet, amning og prævention - information til kvinder og mænd").
- hvis du kan blive gravid, medmindre du træffer alle nødvendige forholdsregler for at undgå at blive gravid (se punkt 2 "Graviditet, amning og prævention - information til kvinder og mænd"). Hvis du kan blive gravid, vil din læge notere at alle nødvendige forholdsregler er blevet truffet og vil bekræfte dette over for dig, hver gang du får ordineret medicin.
- hvis du er allergisk over for lenalidomid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revlimid angivet i punkt 6. Spørg lægen om råd, hvis du mener, du kan være allergisk.

Hvis noget af ovenstående passer på dig, må du ikke tage Revlimid. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Revlimid, hvis:

- du tidligere har haft blodpropper - du har en øget risiko for at udvikle blodpropper i dine vener og arterier under behandlingen
- du har infektionstegn, såsom hoste eller feber
- du har eller tidligere har haft en virusinfektion, især hepatitis B-infektion, varicella zona, hiv. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl. Behandling med Revlimid kan føre til, at virus igen bliver aktiv hos patienter, der er bærere af virus, og dermed få infektionen til at vende tilbage. Lægen bør kontrollere, om du tidligere har haft en hepatitis B-infektion
- du har nyreproblemer - din læge kan justere din dosis Revlimid
- du har haft et hjerteanfald, tidligere har haft en blodprop, eller hvis du ryger, har højt blodtryk eller højt kolesterolniveau
- du har haft en allergisk reaktion, mens du tog thalidomid (et andet lægemiddel til behandling af myelomatose), såsom udslæt, kløe, hævelse, svimmelhed eller vejrtrækningsbesvær
- du tidligere har oplevet en kombination af nogen af følgende symptomer: udslæt i ansigtet eller udbredt udslæt, hudrødme, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfeknuder (tegn på en alvorlig hudreaktion, der kaldes lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), se også punkt 4 "Bivirkninger").

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen før behandlingen påbegyndes.

Hvis du har MDS, kan du have en større risiko for at få en sværere sygdom, der kaldes akut myeloid leukæmi (AML). Desuden vides det ikke, hvordan Revlimid påvirker din risiko for at få AML. Din læge kan derfor udføre nogle undersøgelser for tegn, som evt. bedre kunne forudsige sandsynligheden for, at du får AML i løbet af din behandling med Revlimid.

Undersøgelser og kontroller

Før og under behandlingen med Revlimid vil du få taget regelmæssige blodprøver, da Revlimid kan forårsage et fald i antallet af de blodlegemer, der bekæmper infektioner (hvide blodlegemer) og får blodet til at størkne (blodplader). Lægen vil bede dig om at få taget en blodprøve:

- før behandlingen
- hver uge de første 8 uger af behandlingen
- mindst hver måned derefter.

For patienter med MCL, som får Revlimid

Din læge vil bede dig om at få taget en blodprøve:

- inden behandling
- hver uge i de første 8 uger (2 cyklusser) af behandlingen
- derefter hver 2. uge i cyklus 3 og 4 (se punkt 3 "Behandlingscyklus" for yderligere information)
- herefter ved starten af hver ny cyklus og

- mindst én gang om måneden

Din læge kan kontrollere, om du har en høj total tumormængde i hele kroppen, inklusive din knoglemarv. Dette kan føre til en tilstand, hvor tumorerne nedbrydes, og forårsager usædvanlige niveauer af kemikalier i blodet, hvilket kan føre til nyresvigt (denne tilstand kaldes 'Tumorlysesyndrom')

Lægen kan kontrollere din hud for ændringer for dig, såsom røde pletter eller udslæt.

Lægen kan justere dosis af Revlimid eller standse behandlingen på basis af resultaterne fra blodprøverne og din generelle tilstand. Hvis du er nydiagnosticeret, kan din læge også vurdere din behandling på basis af din alder samt andre sygdomme, som du måske allerede har.

Bloddonation

Du må ikke donere blod under behandlingen og i 1 uge efter behandlingsophør.

Børn og unge

Revlimid anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Ældre personer og personer med nyreproblemer

Hvis du er 75 år eller derover, eller du har moderate til svære nyreproblemer – vil din læge undersøge dig grundigt, før du starter behandlingen.

Brug af anden medicin sammen med Revlimid

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Revlimid kan påvirke den måde, nogle af de andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Revlimid virker på.

Du skal især fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- nogle lægemidler, der anvendes til at forhindre graviditet, såsom orale præventionsmidler, da de kan holde op med at virke
- nogle lægemidler, der anvendes til hjerteproblemer – såsom digoxin
- nogle lægemidler, der anvendes til at fortynde blodet – såsom warfarin

Graviditet, amning og prævention – information til kvinder og mænd

Graviditet

Til kvinder, der tager Revlimid

- Du må ikke tage Revlimid, hvis du er gravid, da det forventes at være skadeligt for det ufødte barn.
- Du må ikke blive gravid, mens du tager Revlimid. Derfor skal du benytte sikre præventionsmetoder, hvis du er kvinde og kan blive gravid (se "Prævention" nedenfor).
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Revlimid, skal du stoppe med behandlingen og omgående informere lægen.

Til mænd, der tager Revlimid

- Hvis din partner bliver gravid, mens du tager Revlimid, skal du omgående informere lægen. Din partner bør kontakte en læge.
- Du skal også anvende et sikkert præventionsmiddel (se "Prævention" nedenfor).

Amning

Du må ikke amme under behandling med Revlimid, da det er ukendt, om Revlimid udskilles i mælken hos mennesker.

Prævention

For kvinder, der tager Revlimid

Før du begynder på behandlingen, skal du spørge lægen, om du er i stand til at blive gravid, selv hvis du mener, det er usandsynligt.

Hvis du kan blive gravid

- vil du få udført graviditetstest, som lægen overvåger (før hver behandling, hver 4. uge under behandlingen og 4 uger efter behandlingen er gennemført), medmindre det er blevet bekræftet, at dine æggeledere er blevet gennemskåret og afsnøret, så æggene ikke kan nå frem til livmoderen (tubar sterilisation)

OG

- du skal bruge sikker prævention i 4 uger før behandlingen påbegyndes, under behandlingen og i 4 uger efter behandlingsophør. Din læge vil rådgive dig om passende præventionsmetoder.

For mænd, som tager Revlimid

Revlimid udskilles i sæd fra mennesker. Hvis din kvindelige partner er eller kan blive gravid, og hun ikke benytter en effektiv præventionsmetode, skal du benytte kondom under og 1 uge efter behandlingsophør, selv hvis du er vasketomet (steriliseret).

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, træt eller døsig, har en følelse af at snurre rundt (vertigo), eller dit syn er sløret, efter du har taget Revlimid.

Revlimid indeholder lactose

Revlimid indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Revlimid

Du vil få Revlimid af sundhedspersonale med erfaring i at behandle myelomatose, MDS eller MCL.

- Når Revlimid anvendes til behandling af myelomatose hos patienter, som ikke kan gennemgå en knoglemarvstransplantation, eller som tidligere har fået andre behandlinger, tages det sammen med andre lægemidler (se punkt 1 "Virkning og anvendelse").
- Når Revlimid anvendes til at behandle myelomatose hos patienter, som har gennemgået en knoglemarvstransplantation, eller til at behandle patienter med MDS eller MCL, tages det alene.

Tag altid Revlimid nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du tager Revlimid i kombination med andre lægemidler, bør du læse indlægssedlerne for disse lægemidler for yderligere information om deres anvendelse og virkning.

Behandlingscyklus

Revlimid tages på visse dage i løbet af 4 uger (28 dage).

- De 28 dage kaldes en 'behandlingscyklus'.
- Afhængig af hvilken dag det er i cyklussen, vil du tage et eller flere af lægemidlerne. På nogle af dagene tager du imidlertid ikke nogen af lægemidlerne.
- Efter du gennemfører hver 28-dages cyklus, skal du starte en ny 'cyklus' i løbet af de næste 28 dage.

Hvor meget Revlimid skal der tages?

Før du starter behandlingen, vil din læge fortælle dig:

- hvor meget Revlimid du skal tage
- hvor meget du evt. skal tage af de andre lægemidler i kombination med Revlimid

- på hvilke dage af din behandlingscyklus, du skal tage hvert lægemiddel.

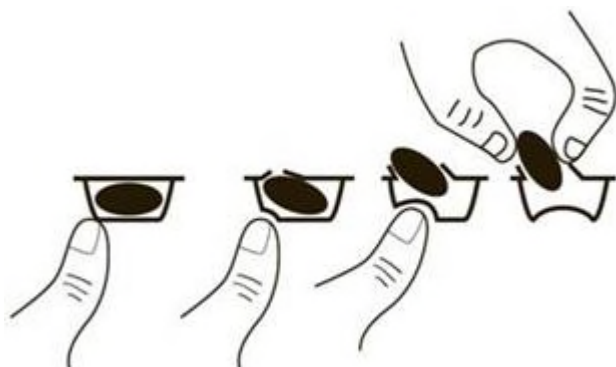
Hvordan og hvornår Revlimid tages

- Slug kapslerne hele, helst med vand.
- Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Hvis pulveret fra en knækket Revlimid-kapsel får kontakt med huden skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand.
- Du kan tage kapslerne med eller uden mad.
- Du bør tage Revlimid-kapslerne på nogenlunde samme tidspunkt på de planlagte dage.

Sådan tages Revlimid

Tag kapslen ud af blisteren:

- ved kun at trykke på den ene ende af kapslen, når den presses gennem folien.
- tryk ikke midt på kapslen, da det kan forårsage, at den knækker.



Varighed af behandlingen med Revlimid

Revlimid tages i behandlingscyklusser på hver 28 dage. (se ovenstående "Behandlingscyklus"). Du bør fortsætte med behandlingscyklusserne, indtil lægen siger, du skal stoppe.

Hvis du har taget for mange Revlimid-kapsler

Hvis du har taget flere Revlimid-kapsler, end du bør ifølge recepten, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du har glemt at tage Revlimid

Hvis du har glemt at tage Revlimid på det normale tidspunkt og

- der er gået mindre end 12 timer: tag kapslen omgående.
- der er gået mere end 12 timer: du må ikke tage kapslen. Tag den næste kapsel på det sædvanlige tidspunkt næste dag.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Revlimid kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger, der kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer (meget almindelige)

Revlimid kan nedsætte antallet af de hvide blodlegemer, som bekæmper infektioner og også af de blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne (blodplader), hvilket kan føre til blødningsforstyrrelser som f.eks. næseblod og blå mærker. Revlimid kan ligeledes forårsage blodpropper i årerne (trombose).

Derfor skal **du omgående fortælle det til lægen**, hvis du får:

- Feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, sår i munden eller andre symptomer på infektion (herunder i blodet (sepsis))
- Blødning eller blå mærker, uden at der har været skader
- Smerter i brystet eller benene
- Kortåndethed

Andre bivirkninger

Det er vigtigt at bemærke, at et lille antal patienter kan udvikle andre former for kræft, og det er muligt, at Revlimid-behandling kan øge denne risiko. Derfor vil din læge nøje vurdere fordele og risici, når du får ordineret Revlimid.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Et fald i antallet af røde blodlegemer, hvilket kan føre til blodmangel og forårsage træthed og svækkelse
- Forstoppelse, diarré, kvalme, hudrødme, udslæt, opkastning, muskelkrampe, muskelsmerter, knoglesmerter, ledsmerter, træthed, hævelser i hele kroppen, herunder af arme og ben
- Feber og influenzalignende symptomer, herunder feber, muskelsmerter, hovedpine, ørepine og kulderystelser
- Følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelse i huden, smerter i hænder eller fødder, svimmelhed, rysten, ændringer i den måde, mad smager på
- Smerter i brystet, der spreder sig ud til arme, hals, kæbe, ryg eller mave, en følelse af at være svedig og kortåndet, kvalme eller opkastning (hvilket kan være symptomer på hjerteanfald/myokardieinfarkt)
- Nedsat appetit
- Lavt kaliumindhold i blodet
- Smerter i benene (der kan være et symptom på blodprop), brystmerter eller stakåndethed (der kan være et symptom på blodpropper i lungerne, hvilket kaldes lungeemboli)
- Alle slags infektioner
- Infektion i lungerne og de øvre luftveje, stakåndethed
- Sløret syn
- Uklarhed af øjet (grå stær)
- Nyreproblemer
- Ændringer af et protein i blodet, der kan få dine arterier til at hæve (vaskulitis)
- Forhøjet sukkerniveau i blodet (sukkersyge)
- Hovedpine
- Tør hud
- Mavesmerter
- Humørsvingninger, søvnbesvær

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Infektion i bihulerne i begge sider af næsen
- Blødning fra gummerne, maven eller tarmene
- Flere smerter, øget tumorstørrelse, rødme rundt om tumor
- Forhøjet blodtryk eller blodtryksfald, langsom eller hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Mørkfarvning af i huden
- Hududslæt, revner i huden og afskalning af huden
- Nældefeber, kløe, øget svedtendens, dehydrering
- Øm og betændt mund, mundtørhed, synkebesvær
- Halsbrand
- Øget eller nedsat urinproduktion (hvilket kan være et symptom på nyresvigt), blod i urinen
- Stakåndethed, især i liggende stilling (hvilket kan være et symptom på hjertesvigt)
- Vanskelighed ved at få erektion
- Slagtilfælde, besvimelse
- Muskelsvaghed

- Hævelse af led
- Ændringer i blodets indhold af stofskiftehormon, lavt niveau af kalcium, fosfat eller magnesium i blodet
- Depression
- Døvhed
- Unormale prøver for leverfunktionen
- Balanceproblemer, bevægelsesbesvær
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Forhøjet indhold af jern i kroppen
- Tørst
- Forvirring
- Tandpine
- Vægttab

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Blødning inde i kraniet
- Kredsløbsproblemer
- Synstab
- Tab af sexlyst (libido)
- Produktion af stor mængde urin samt knoglesmerter og svaghed, hvilket kan være symptomer på en nyrelidelse (Fanconis syndrom)
- Mavesmerter, oppustethed eller diarré, hvilket kan være symptomer på betændelse i tyktarmen (hvilket kaldes kolitis eller tyflitis)
- En større eller meget mindre vandladning end normalt, hvilket kan være et symptom på en form for nyreproblem (som kaldes tubulær nekrose)
- Ændring af hudfarven, følsomhed over for sollys
- Visse typer af hudsvulster
- Nældefeber, hævelse af øjne, mund eller ansigt, vejrtrækningsbesvær eller kløe, hvilket kan være symptomer på en allergisk reaktion

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, der kan starte som udslæt i ét område, men som breder sig med udbredt tab af hud over hele kroppen til følge (Stevens-Johnsons syndrom og/eller toksisk epidermal nekrolyse)
- Tumorlysesyndrom – metaboliske komplikationer, der kan forekomme under cancerbehandling og nogle gange endda uden behandling. Disse komplikationer skyldes nedbrydningsprodukter fra døende cancerceller og kan omfatte følgende: ændringer i blodkemi såsom høj kalium, fosfor, urinsyre og lav kalcium førende til ændringer i nyrefunktion, hjerterytme, krampeanfald og nogle gange død

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Pludselig eller mild, men forværret smerte i den øvre del af maven og/eller ryg, som varer ved i nogle dage, eventuelt ledsaget af kvalme, opkastning, feber og hurtig puls. Disse symptomer kan skyldes betændelse i bugspytkirtlen.
- Hiven efter vejret, stakåndethed eller tør hoste – disse symptomer kan skyldes betændelse i lungevævet.
- Gulfarvning af hud, slimhinder eller øjne (gulsot), lys afføring, mørk urin, hudkløe, udslæt, smerter eller opsvulmet mave – dette kan være symptomer på leverskade (leversygdom).
- Sjældne tilfælde af muskelnedbrydning (muskelsmerter, svaghed eller hævelse), hvilket kan føre til nyreproblemer (rabdomyolyse), er blevet observeret. I nogle af tilfældene blev Revlimid givet samtidigt med et statin (en type medicin til at sænke kolesterol i blodet).
- En sygdom, som påvirker huden og forårsages af en betændelseslignende reaktion i de små blodkar, sammen med smerter i leddene og feber (leukocytoklastisk vaskulitis).

- Nedbrydning af mave- eller tarmvæggen. Dette kan føre til en meget alvorlig infektion. Fortæl det til lægen, hvis du får svære mavesmerter, feber, kvalme, opkastning, blod i afføringen eller ændret afføringsmønster.
- Virusinfektioner, herunder herpes zoster (som også kaldes 'helvedesild', en virussygdom, der giver et smertefuldt hududslæt med blærer) og en tilbagevendende hepatitis B-infektion (som kan give en gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, højresidige mavesmerter, feber og kvalme eller opkastning).
- Udbredt udslæt, høj legemstemperatur, forhøjede leverenzymer, blodabnormiteter (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, som også kaldes DRESS eller lægemiddeloverfølsomhed). Stop med at bruge lenalidomid, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks lægen, eller søg lægehjælp. Se også punkt 2.
- Afstødning af transplanterede solide organer (såsom nyre eller hjerte).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller udviser tegn på at have været åbnet.
- Aflevér ubrugt medicin på apoteket. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Revlimid indeholder:

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 2,5 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), indigocarmin (E132) og gul jernoxid (E172)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 5 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 5 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine og titandioxid (E171)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 7,5 mg lenalidomid.

- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat.
 - kapselskal: gelatine, titandioxid (E171) og gul jernoxid (E172)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 10 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 10 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), indigocarmin (E132) og gul jernoxid (E172)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 15 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 15 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine, titandioxid (E171) og indigocarmin (E132)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 20 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 20 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine og titandioxid (E171), indigocarmin (E132) og gul jernoxid (E172)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Revlimid 25 mg hårde kapsler:

- Aktivt stof: lenalidomid. Hver kapsel indeholder 25 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: vandfri lactose (se punkt 2), mikrokrystallinsk cellulose, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat
 - kapselskal: gelatine og titandioxid (E171)
 - blæk til tryk: shellac, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Revlimid 2,5 mg hårde kapsler er blågrønne/hvide og påtrykt "REV 2.5 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder en eller tre blisters, hvert med syv kapsler. Det giver i alt 7 eller 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 5 mg hårde kapsler er hvide og påtrykt "REV 5 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder en eller tre blisters, hvert med syv kapsler. Det giver i alt 7 eller 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 7,5 mg hårde kapsler er lysegule/hvide og påtrykt "REV 7.5 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder tre blisters med syv kapsler i hvert blister. Det giver i alt 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 10 mg hårde kapsler er blågrønne/Lysegule og påtrykt "REV 10 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder en eller tre blisters med syv kapsler i hvert blister. Det giver i alt 7 eller 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 15 mg hårde kapsler er lyseblå/hvide og påtrykt "REV 15 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder en eller tre blisters med syv kapsler i hvert blister. Det giver i alt 7 eller 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 20 mg hårde kapsler er blå-grønne/Lyseblå og påtrykt "REV 20 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder tre blisters med syv kapsler i hvert blister. Det giver i alt 21 kapsler pr. pakning.

Revlimid 25 mg hårde kapsler er hvide og påtrykt "REV 25 mg".

Kapslerne leveres i pakninger. Hver pakning indeholder tre blisters med syv kapsler i hvert blister. Det giver i alt 21 kapsler pr. pakning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

Fremstiller

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Storbritannien

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.