

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 2,5 mg harde capsules
Revlimid 5 mg harde capsules
Revlimid 7,5 mg harde capsules
Revlimid 10 mg harde capsules
Revlimid 15 mg harde capsules
Revlimid 20 mg harde capsules
Revlimid 25 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Revlimid 2,5 mg harde capsules

Elke capsule bevat 2,5 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 73,5 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 5 mg harde capsules

Elke capsule bevat 5 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 147 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 7,5 mg harde capsules

Elke capsule bevat 7,5 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 144,5 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 10 mg harde capsules

Elke capsule bevat 10 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 294 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 15 mg harde capsules

Elke capsule bevat 15 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 289 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 20 mg harde capsules

Elke capsule bevat 20 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 244,5 mg lactose (als watervrij lactose).

Revlimid 25 mg harde capsules

Elke capsule bevat 25 mg lenalidomide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat 200 mg lactose (als watervrij lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Revlimid 2,5 mg harde capsules

Blauwgroen/witte capsules, maat 4, 14,3 mm met “REV 2.5 mg” erop gedrukt.

Revlimid 5 mg harde capsules

Witte capsules, maat 2, 18,0 mm, met “REV 5 mg” erop gedrukt.

Revlimid 7,5 mg harde capsules

Lichtgeel/witte capsules, maat 2, 18,0 mm, met “REV 7.5 mg” erop gedrukt.

Revlimid 10 mg harde capsules

Blauwgroene/lichtgele capsules, maat 0, 21,7 mm, met “REV 10 mg” erop gedrukt.

Revlimid 15 mg harde capsules

Lichtblauwe/witte capsules, maat 0, 21,7 mm, met “REV 15 mg” erop gedrukt.

Revlimid 20 mg harde capsules

Blauwgroene/lichtblauwe capsules, maat 0, 21,7 mm met “REV 20 mg” erop gedrukt.

Revlimid 25 mg harde capsules

Witte capsules, maat 0, 21,7 mm, met “REV 25 mg” erop gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Multipel myeloom

Revlimid als monotherapie is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan.

Revlimid als combinatietherapie (zie rubriek 4.2) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandeld multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie.

Revlimid in combinatie met dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die eerder minimaal één andere behandeling hebben gehad.

Myelodysplastisch syndroom

Revlimid als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met transfusie-afhankelijke anemie als gevolg van laag of intermediair 1 risico myelodysplastisch syndroom geassocieerd met een geïsoleerde 5q-deletie cytogenetische afwijking wanneer andere therapeutische opties onvoldoende of inadequaet zijn.

Mantelcelymfoom

Revlimid als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcelymfoom (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Revlimid dient onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankerbehandelingen.

Voor alle hieronder vermelde indicaties:

- De dosis wordt aangepast op basis van klinische bevindingen en laboratoriumuitslagen (zie rubriek 4.4).
- Aanpassingen van de dosis, tijdens behandeling en bij opnieuw starten van de behandeling, worden aanbevolen voor het onder controle brengen van trombocytopenie graad 3 of 4, neutropenie, of bij andere toxiciteit graad 3 of 4 die geacht wordt verband te houden met lenalidomide.
- In geval van neutropenie dient bij de behandeling van patiënten het gebruik van groeifactoren te worden overwogen.
- Als na het vergeten van een dosis minder dan 12 uur is verstreken, kan de patiënt de dosis alsnog innemen. Als er meer dan 12 uur is verstreken na het vergeten van een dosis op het normale tijdstip, moet de patiënt de dosis niet meer innemen, maar de volgende dosis de volgende dag op het normale tijdstip innemen.

Dosering

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (NDMM)

- Lenalidomide-onderhoudsbehandeling bij patiënten die autologe stamceltransplantatie (ASCT) hebben ondergaan

Lenalidomide-onderhoudsbehandeling dient te worden gestart na adequaat hematologisch herstel na ASCT bij patiënten die geen tekenen van progressie vertonen. Lenalidomide mag niet worden gestart als het absolute aantal neutrofielen (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $< 1,0 \times 10^9/l$ en/of het aantal trombocyten $< 75 \times 10^9/l$ is.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 10 mg op continue basis (op dag 1-28 van herhaalde cycli van 28 dagen) totdat ziekteprogressie of intolerantie optreedt. Na 3 cycli van lenalidomide-onderhoudsbehandeling kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal per dag oraal 15 mg indien dit wordt verdragen.

- *Stappen dosisverlaging*

	Aanvangsdosis (10 mg)	Indien de dosis wordt verhoogd (15 mg) ^a
Dosisniveau -1	5 mg	10 mg
Dosisniveau -2	5 mg (dag 1-21 om de 28 dagen)	5 mg
Dosisniveau -3	Niet van toepassing	5 mg (dag 1-21 om de 28 dagen)
	Verlaag de dosis niet verder dan tot 5 mg (dag 1-21 om de 28 dagen)	

^a Na 3 cycli van met lenalidomide-onderhoudsbehandeling kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal per dag oraal 15 mg indien dit wordt verdragen.

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelwijze
Daling tot $< 30 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 30 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot $< 30 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 30 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau eenmaal per dag

- *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelwijze ^a
Daling tot $< 0,5 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten bij dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau eenmaal per dag

^a Als neutropenie de enige toxiciteit is bij welk dosisniveau dan ook, dien dan naargelang het oordeel van de arts granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) toe en behoud het dosisniveau van lenalidomide.

- Lenalidomide in combinatie met dexamethason tot ziekteprogressie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie

De behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als het ANC < 1,0 x 10⁹/l en/of het aantal trombocyten < 50 x 10⁹/l is.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen.

De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen. Patiënten kunnen de behandeling met lenalidomide en dexamethason voortzetten totdat ziekteprogressie of intolerantie optreedt.

- *Stappen dosisverlaging*

	Lenalidomide ^a	Dexamethason ^a
Aanvangsdosis	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	Niet van toepassing

^a Dosisverlaging voor beide producten kan onafhankelijk worden beheerd

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Afname tot < 25 x 10 ⁹ /l	Behandeling met lenalidomide stoppen voor de rest van de cyclus ^a
Herstel tot ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Behandeling met lenalidomide bij de volgende cyclus hervatten met het eerst lagere dosisniveau

^a Indien dosisbeperkende toxiciteit (dose limiting toxicity) (DLT) optreedt op dag 15 van de lopende cyclus, wordt de behandeling met lenalidomide gedurende ten minste de rest van de lopende cyclus van 28 dagen onderbroken.

- *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelswijze
Eerste afname tot < 0,5 x 10 ⁹ /l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 1 x 10 ⁹ /l wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot < 0,5 x 10 ⁹ /l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau eenmaal per dag

Voor een hematologische toxiciteit kan de dosis lenalidomide opnieuw ingesteld worden naar het eerst hogere dosisniveau (tot aan de aanvangsdosis) bij een verbetering van de beenmergfunctie (geen hematologische toxiciteit gedurende ten minste 2 opeenvolgende cycli: ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l met een trombocytentelling van ≥ 100 x 10⁹/l bij aanvang van een nieuwe cyclus).

- Lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison gevolgd door onderhoudsbehandeling met lenalidomide bij patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie

De behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als de ANC < 1,5 x 10⁹/l is en/of het aantal trombocyten < 75 x 10⁹/l is.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 10 mg lenalidomide eenmaal daags oraal op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen tot maximaal 9 cycli, 0,18 mg/kg melfalan oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen, 2 mg/kg prednison oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen. Patiënten die 9 cycli hebben voltooid of die de combinatietherapie niet kunnen voltooien vanwege intolerantie worden behandeld met monotherapie met lenalidomide als volgt: in een orale dosis van 10 mg eenmaal daags op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen totdat ziekteprogressie optreedt.

• *Stappen dosisverlaging*

	Lenalidomide	Melfalan	Prednison
Aanvangsdosis	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	Niet van toepassing	0,25 mg/kg

^a Als neutropenie de enige toxiciteit is bij welk dosisniveau dan ook, dien dan granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) toe en behoud het dosisniveau van lenalidomide

• *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Daling naar $< 25 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 25 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide en melfalan hervatten met dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot $< 30 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 30 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau (dosisniveau -2 of -3) eenmaal per dag.

• *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelswijze
Eerste afname tot $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$ wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$ wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau eenmaal per dag.

^aStart behandeling met G-CSF indien de patiënt geen G-CSF-therapie heeft gekregen. Zet de behandeling met G-CSF, indien nodig, voort op dag 1 van de volgende cyclus en behoud de dosis lenalidomide indien neutropenie de enige dosisbeperkende toxiciteit was. Verlaag de dosis met één dosisniveau bij aanvang van de volgende cyclus indien dit niet het geval was.

Multipel myeloom met ten minste één eerdere behandeling

De behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als het ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ en/of het aantal trombocyten $< 75 \times 10^9/l$ of - afhankelijk van de infiltratie van beenmerg door plasmacellen - het aantal trombocyten $< 30 \times 10^9/l$ is.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1 tot 4, 9 tot 12 en 17 tot 20 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de eerste 4 behandelcycli en vervolgens eenmaal per dag 40 mg op dag 1 tot 4 van elke cyclus van 28 dagen.

Voorschrijvende artsen dienen zorgvuldig te overwegen welke dosis dexamethason dient te worden gebruikt, waarbij rekening wordt gehouden met de conditie en ziektestatus van de patiënt.

- *Stappen dosisverlaging*

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

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Eerste afname tot $< 30 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 30 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot $< 30 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 30 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau (dosisniveau -2 of -3) eenmaal per dag. Verlaag de dosis niet verder dan tot eenmaal per dag 5 mg.

- *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelswijze
Eerste afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$ wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$ wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 of -3) eenmaal per dag. Verlaag de dosis niet verder dan tot eenmaal per dag 5 mg.

Myelodysplastisch syndroom (MDS)

Behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart wanneer het ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ en/of het aantal trombocyten $< 25 \times 10^9/l$ is.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 10 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen.

- *Stappen dosisverlaging*

Aanvangsdosis	10 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -1	5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 28 van elke 28 dagen
Dosisniveau -2	2,5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 28 van elke 28 dagen
Dosisniveau -3	2,5 mg om de dag in de periode van dag 1 tot 28 van elke 28 dagen

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Afname tot $< 25 \times 10^9/l$ Herstel tot $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ bij ten minste 2 gelegenheden gedurende ≥ 7 dagen of wanneer het aantal trombocyten zich op enig moment herstelt tot $\geq 50 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 of -3)

- *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelswijze
Afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 of -3)

Stoppen met lenalidomide

Patiënten zonder ten minste een lichte erytroïde respons binnen 4 maanden na aanvang van de behandeling, aangetoond door een verlaging van ten minste 50% in transfusievereisten of, indien niet getransfundeerd, een 1g/dl verhoging in hemoglobine, dienen te stoppen met de behandeling met lenalidomide.

Mantelcellymfoom

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen.

- *Stappen dosisverlaging*

Aanvangsdosis	25 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -1	20 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -2	15 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -3	10 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -4	5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -5	2,5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen ¹ 5 mg om de dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen

¹ - In landen waar de 2,5 mg capsule verkrijgbaar is.

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Afname tot $< 50 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken en compleet bloedbeeld (CBC) ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot $\geq 60 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1)
Voor elke volgende afname tot minder dan $50 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot $\geq 60 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4 of -5). Verlaag de dosis niet verder dan dosisniveau -5

- *Neutropenie*

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelswijze
Afname tot $< 1 \times 10^9/l$ gedurende ten minste 7 dagen of Afname tot $< 1 \times 10^9/l$ met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur $\geq 38,5^\circ\text{C}$) of Afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot $\geq 1 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1)
Voor elke volgende afname tot minder dan $1 \times 10^9/l$ gedurende ten minste 7 dagen of afname tot $< 1 \times 10^9/l$ met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur $\geq 38,5^\circ\text{C}$) of afname tot $< 0,5 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide onderbreken

Verandering aantal neutrofielen	Aanbevolen handelwijze
Herstel tot $\geq 1 \times 10^9/l$	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4, -5). Verlaag de dosis niet verder dan dosisniveau -5

- *Tumor flare reactie*

Naargelang het oordeel van de arts kan behandeling met lenalidomide zonder onderbreking of aanpassing worden voortgezet bij patiënten met een tumor flare reactie (TFR) graad 1 of 2. Aan patiënten met TFR graad 3 of 4 moet behandeling met lenalidomide worden onthouden tot TFR is hersteld tot \leq graad 1 en de symptomen van de patiënten kunnen worden behandeld volgens de richtlijnen voor behandeling van TFR graad 1 en 2 (zie rubriek 4.4).

Alle indicaties

Voor andere toxiciteiten graad 3 of 4 waarvan wordt aangenomen dat zij verband houden met lenalidomide, moet de behandeling worden gestopt en alleen opnieuw worden gestart op een volgend lager dosisniveau wanneer de toxiciteit is verminderd tot \leq graad 2 afhankelijk van het oordeel van de arts.

Voor huiduitslag graad 2 of 3 dient onderbreken van of stoppen met lenalidomide te worden overwogen. Lenalidomide moet worden gestopt wanneer angio-oedeem, huiduitslag graad 4, exfoliatieve of bulleuze huiduitslag optreedt, of wanneer het vermoeden van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) of geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) bestaat en dient niet te worden hervat na het stoppen als gevolg van deze reacties.

Speciale populaties

- Pediatrische patiënten

Revlimid mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar wegens veiligheidsbezwaren (zie rubriek 5.1).

- Ouderen

De momenteel beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2. Lenalidomide is in klinische onderzoeken toegepast bij patiënten met multipel myeloom tot 91 jaar oud, bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom tot 95 jaar oud en bij patiënten met mantelcellymfoom tot 88 jaar oud (zie rubriek 5.1).

Omdat oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, dient de dosis zorgvuldig gekozen te worden en is het verstandig om de nierfunctie te bewaken.

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie

Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom met een leeftijd van 75 jaar en ouder moeten zorgvuldig onderzocht worden alvorens behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden met lenalidomide in combinatie met dexamethason bedraagt de aanvangsdosis dexamethason 20 mg per dag op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus van 28 dagen.

Er wordt geen dosisaanpassing voorgesteld voor patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison.

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom met een leeftijd van 75 jaar en ouder die lenalidomide toegediend kregen, was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden.

Bij patiënten ouder dan 75 jaar met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom werd combinatiebehandeling met lenalidomide minder goed verdragen vergeleken met jongere patiënten. Deze patiënten stopten vaker met de behandeling wegens intolerantie (bijwerkingen graad 3 of 4 en ernstige bijwerkingen) in vergelijking met patiënten < 75 jaar.

Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

Het percentage patiënten van 65 jaar of ouder met multipel myeloom was in de lenalidomide/dexamethason-groep niet significant verschillend van dat in de placebo/dexamethason-groep. Er is geen algemeen verschil in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten, maar een grotere predispositie bij individuele oudere personen kan niet worden uitgesloten.

Myelodysplastisch syndroom

Voor patiënten met een myelodysplastisch syndroom die werden behandeld met lenalidomide, werd geen algeheel verschil in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van 65 en ouder en jongere patiënten.

Mantelcellymfoom

Voor patiënten met mantelcellymfoom die werden behandeld met lenalidomide werd geen algeheel verschil in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van 65 jaar of ouder in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

- **Patiënten met nierfunctiestoornis**

Lenalidomide wordt hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden; patiënten met een hogere mate van nierfunctiestoornis kunnen een verminderde tolerantie vertonen (zie rubriek 4.4). Het is van belang de dosis zorgvuldig te kiezen en het wordt aanbevolen de nierfunctie te bewaken.

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een milde nierfunctiestoornis en multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom of mantelcellymfoom.

De volgende dosisaanpassingen worden bij aanvang van en tijdens de behandeling aanbevolen voor patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie of een terminale nieraandoening. In fase III-onderzoek zijn er geen ervaringen met terminale nieraandoening (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLCr < 30 ml/min, die tot dialyse noodzaakt).

Multipel myeloom

Nierfunctie (CLCr)	Dosisaanpassing (dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
Matige nierfunctiestoornis ($30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min)	10 mg eenmaal per dag ¹
Ernstige nierfunctiestoornis (CLCr < 30 ml/min, zonder noodzaak van dialyse)	7,5 mg eenmaal per dag ² 15 mg om de dag
Terminale nieraandoening (<i>End Stage Renal Disease, ESRD</i>) (CLCr < 30 ml/min, dialyse noodzakelijk)	5 mg eenmaal per dag. Op dagen met dialyse moet de dosis na de dialyse worden toegediend.

¹ De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot eenmaal per dag 15 mg als de patiënt niet reageert op de behandeling en de behandeling goed verdraagt.

² In landen waar de 7,5 mg capsule verkrijgbaar is.

Myelodysplastisch syndroom

Nierfunctie (CLCr)	Dosisaanpassing	
Matige nierfunctiestoornis ($30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min)	Aanvangsdosis	5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -1*	2,5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28)

		dagen)
	Dosisniveau -2*	2,5 mg om de dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)
Ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min, zonder noodzaak van dialyse)	Aanvangsdosis	2,5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -1*	2,5 mg om de dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -2*	2,5 mg twee keer per week (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)
Terminale nieraandoening (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyse noodzakelijk) Op dialysedagen dient de dosis na de dialyse te worden toegediend.	Aanvangsdosis	2,5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -1*	2,5 mg om de dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -2*	2,5 mg twee keer per week (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)

* Aanbevolen stappen voor dosisverlaging tijdens de behandeling en bij het opnieuw starten van de behandeling voor graad 3 of 4 neutropenie of trombocytopenie of andere graad 3 of 4 toxiciteit die aan lenalidomide wordt gerelateerd, zoals hierboven beschreven.

Mantelcellymfoom

Nierfunctie (CLcr)	Dosisaanpassing (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
Matige nierfunctiestoornis ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg eenmaal per dag ¹
Ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min, zonder noodzaak van dialyse)	7,5 mg eenmaal per dag ² 15 mg om de dag
Terminale nieraandoening (<i>End Stage Renal Disease, ESRD</i>) (CLcr < 30 ml/min, dialyse noodzakelijk)	5 mg eenmaal per dag. Op dagen met dialyse moet de dosis na de dialyse worden toegediend.

¹ De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot eenmaal per dag 15 mg als de patiënt niet reageert op de behandeling en de behandeling goed verdraagt.

² In landen waar de 7,5 mg capsule verkrijgbaar is.

Na aanvang van de lenalidomidebehandeling dient de volgende lenalidomidedosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis te worden gebaseerd op individuele behandelingsstolerantie door de patiënten, zoals hierboven beschreven.

- Patiënten met leverfunctiestoornis

Er is geen officieel onderzoek uitgevoerd naar lenalidomide bij patiënten met leverfunctiestoornis en er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Revlimid capsules dienen op de geplande dagen op ongeveer hetzelfde tijdstip oraal te worden ingenomen. De capsules mogen niet worden geopend of gebroken en er mag niet op worden gekauwd. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt, bij voorkeur met water. De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het is aanbevolen slechts op één uiteinde van de capsule te drukken om deze uit de blisterverpakking te verwijderen. Hierdoor verkleint u het risico dat de capsule vervormt of breekt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Zwangere vrouwen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij wordt voldaan aan alle voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwing met betrekking tot zwangerschap

Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, bij de mens teratogene werkzame stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Lenalidomide veroorzaakte bij apen misvormingen vergelijkbaar met die welke beschreven zijn voor thalidomide (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Als lenalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is een teratogeen effect van lenalidomide bij de mens te verwachten.

Alle patiënten moeten voldoen aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap, tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden.

Criteria voor vrouwen die niet zwanger kunnen worden

Een vrouwelijke patiënt of een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt wordt geacht zwanger te kunnen worden, tenzij zij aan ten minste één van de volgende criteria voldoet:

- Leeftijd ≥ 50 jaar en door natuurlijke oorzaak ≥ 1 jaar niet gemenstrueerd (het uitblijven van de menstruatie na kankertherapie of tijdens het geven van borstvoeding sluit de mogelijkheid van zwangerschap niet uit).
- Prematuur falen van de ovariumfunctie, bevestigd door een gynaecoloog
- Eerdere bilaterale salpingo-oöforectomie of hysterectomie
- XY-genotype, Turner-syndroom, agenesie van de uterus.

Counseling

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, is lenalidomide gecontra-indiceerd, tenzij aan alle volgende criteria wordt voldaan:

- De patiënt begrijpt het verwachte teratogene risico voor het ongeboren kind
- Zij begrijpt de noodzaak van effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, vanaf vier weken vóór aanvang van de behandeling, gedurende de hele behandeling en tot 4 weken na het einde van de behandeling
- Zelfs als een vrouw die zwanger kan worden, niet menstrueert, moet zij alle adviezen met betrekking tot effectieve anticonceptie opvolgen
- Zij moet in staat zijn zich te houden aan effectieve anticonceptie maatregelen
- Zij is geïnformeerd over de potentiële gevolgen van zwangerschap en over de noodzaak om snel een arts te raadplegen wanneer er een kans op zwangerschap bestaat, en zij begrijpt deze informatie
- Zij begrijpt de noodzaak om de behandeling te beginnen zodra lenalidomide na een negatieve zwangerschapstest is afgeleverd
- Zij begrijpt de noodzaak om - behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie - eenmaal per 4 weken een zwangerschapstest te ondergaan en stemt ermee in dat dit gebeurt
- Zij bevestigt dat ze de gevaren en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen die gepaard gaan met het gebruik van lenalidomide begrijpt.

Voor mannelijke patiënten die lenalidomide innemen hebben farmacokinetische gegevens aangetoond dat lenalidomide tijdens de behandeling in uiterst lage niveaus aanwezig is in menselijk sperma en 3 dagen na het stoppen met deze stof niet detecteerbaar is in menselijk sperma bij de gezonde proefpersoon (zie rubriek 5.2). Als voorzorgsmaatregel en rekening houdend met speciale populaties

met verlengde eliminatietijd zoals nierfunctiestoornis, moeten alle mannelijke patiënten die lenalidomide innemen voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Zij moeten het verwachte teratogene risico begrijpen wanneer zij seksueel contact hebben met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden
- Zij moeten de noodzaak begrijpen om tijdens de behandeling en gedurende 1 week na dosisonderbrekingen en/of stoppen met de behandeling een condoom te gebruiken (zelfs wanneer de man een vasectomie heeft ondergaan) als zij seksueel contact hebben met een zwangere vrouw of met een vrouw die zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptie gebruikt
- Zij moeten begrijpen dat wanneer hun vrouwelijke partner zwanger raakt terwijl zij Revlimid innemen of kort nadat zij zijn gestopt met het innemen van Revlimid, zij hun behandelend arts onmiddellijk dienen te informeren en dat het raadzaam is de vrouwelijke partner voor evaluatie en advies te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd is in teratologie.

Degene die het geneesmiddel voorschrijft, moet zich bij vrouwen die zwanger kunnen worden van de volgende zaken verzekeren:

- De patiënt voldoet aan de voorwaarden van het Programma ter voorkoming van zwangerschap, inclusief een bevestiging dat zij deze voorwaarden voldoende heeft begrepen
- De patiënt heeft de hierboven genoemde voorwaarden bevestigd

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vanaf 4 weken vóór aanvang van de behandeling, gedurende de behandeling en tot 4 weken na de behandeling met lenalidomide, en zelfs bij onderbreking van de dosering, een effectieve anticonceptiemethode toepassen, tenzij de patiënt zich verplicht tot volledige en voortdurende onthouding, waarbij deze verplichting maandelijks bevestigd moet worden. Als de patiënt nog geen effectieve anticonceptie toepast, moet deze voor advies over anticonceptie worden doorverwezen naar een professionele zorgverlener die geschoold is op dit gebied, zodat anticonceptie kan worden gestart.

De volgende methoden kunnen worden beschouwd als voorbeelden van geschikte anticonceptiemethoden:

- Implantaat
- Spiraaltje waaruit levonorgestrel vrijkomt (intra-uterien systeem, IUS)
- Depot medroxyprogesteronacetaat
- Tubaire sterilisatie
- Uitsluitend geslachtsgemeenschap met een mannelijke partner die is gesteriliseerd d.m.v. vasectomie, waarbij de vasectomie moet worden bevestigd door twee negatieve sperma-onderzoeken
- Ovulatiereemmende anticonceptiepil met alleen progesteron (d.w.z. desogestrel)

Vanwege het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom die lenalidomide in combinatietherapie gebruiken, en in mindere mate bij patiënten met multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfoom die lenalidomide als monotherapie gebruiken, worden gecombineerde orale anticonceptiva niet aangeraden (zie ook rubriek 4.5). Als de patiënt momenteel een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruikt, dient deze over te gaan op één van de effectieve anticonceptiemethoden die hierboven staan vermeld. Het risico op veneuze trombo-embolie blijft na het stoppen met een gecombineerd oraal anticonceptivum nog 4–6 weken voortduren. De werkzaamheid van anticonceptieve steroïden kan verminderd zijn tijdens gelijktijdige behandeling met dexamethason (zie rubriek 4.5).

Implantaten en levonorgestrel-hormoonspiraaltjes zijn geassocieerd met een verhoogd risico op infectie bij het inbrengen en onregelmatige vaginale bloedingen. Profylactische antibiotica dienen te worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten met neutropenie.

Spiraaltjes waaruit koper vrijkomt, worden over het algemeen niet aangeraden vanwege het potentiële risico op infectie bij het inbrengen en menstrueel bloedverlies, hetgeen gevaarlijk kan zijn voor patiënten met neutropenie of trombocytopenie.

Zwangerschapstesten

In overeenstemming met de lokale aanbevelingen moeten zwangerschapstesten met een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml onder medisch toezicht worden uitgevoerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zoals hieronder aangegeven. Deze eis geldt ook voor vrouwen die zwanger kunnen worden en volledige en voortdurende onthouding betrachten. In het ideale geval worden de zwangerschapstest, het voorschrijven en de verstrekking van het geneesmiddel op één en dezelfde dag uitgevoerd. De verstrekking van lenalidomide aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient binnen 7 dagen na het voorschrijven plaats te vinden.

Voorafgaand aan het starten van de behandeling

Een zwangerschapstest moet onder medisch toezicht worden uitgevoerd tijdens het bezoek aan de arts waarbij lenalidomide wordt voorgeschreven, of in de 3 dagen voorafgaand aan het bezoek aan de voorschrijvend arts als de patiënt gedurende ten minste 4 weken effectieve anticonceptie heeft toegepast. De test moet verzekeren dat de patiënt niet zwanger is wanneer zij begint met de behandeling met lenalidomide.

Follow-up en einde van behandeling

Behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie moet om de vier weken opnieuw een zwangerschapstest worden uitgevoerd onder medisch toezicht, inclusief 4 weken na het einde van de behandeling. De zwangerschapstesten dienen te worden uitgevoerd op de dag van het bezoek aan de voorschrijvend arts of in de drie daaraan voorafgaande dagen.

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten moeten voorgelicht worden om dit geneesmiddel nooit aan iemand anders te geven en om alle ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling in te leveren bij de apotheek opdat ze op veilige wijze worden afgevoerd.

Patiënten mogen gedurende de behandeling en gedurende 1 week na het staken van de behandeling met lenalidomide geen bloeddonor zijn.

Voorlichtingsmateriaal, beperkingen met betrekking tot het voorschrijven en verstrekken

Om patiënten te helpen ervoor te zorgen dat er geen foetus wordt blootgesteld aan lenalidomide zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorlichtingsmateriaal leveren aan beroepsbeoefenaren, om de waarschuwingen over de verwachte teratogeniciteit van lenalidomide opnieuw te benadrukken, om advies te geven over anticonceptie vóór aanvang van de behandeling en begeleiding te geven met betrekking tot de noodzaak van zwangerschapstesten.

De voorschrijvende arts moet mannelijke en vrouwelijke patiënten informeren over het verwachte teratogene risico en de strikte maatregelen met betrekking tot zwangerschapspreventie zoals gespecificeerd in het Programma ter voorkoming van zwangerschap. Hij/zij moet patiënten voorzien van een passende informatiebrochure voor patiënten, patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel in overeenstemming met het nationaal geïmplementeerde patiëntenkaartsysteem. Een nationaal gecontroleerd distributiesysteem is in samenwerking met elke nationale bevoegde autoriteit geïmplementeerd. Het gecontroleerde distributiesysteem omvat het gebruik van een patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel voor controle op het voorschrijven en/of verstrekken en voor het verzamelen van gedetailleerde gegevens met betrekking tot de indicatie om off-label gebruik binnen het nationale gebied nauwlettend te bewaken. In het ideale geval worden de zwangerschapstest, het voorschrijven en het verstrekken op één en dezelfde dag uitgevoerd. De verstrekking van lenalidomide aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient binnen 7 dagen na het voorschrijven en na een negatieve zwangerschapstest onder medisch toezicht plaats te vinden.

Overige bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myocardinfarct

Myocardinfarct is gerapporteerd bij patiënten die lenalidomide kregen, voornamelijk bij patiënten met bekende risicofactoren en binnen de eerste 12 maanden bij gebruik in combinatie met dexamethason. Patiënten met bekende risicofactoren – inclusief eerdere trombose – dienen nauwlettend te worden gevolgd en er moeten stappen worden genomen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken.

Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen

Bij patiënten met multipel myeloom wordt de combinatie van lenalidomide en dexamethason geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie) en minder vaak waargenomen bij lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison.

Bij patiënten met multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfoom werd behandeling met lenalidomide als monotherapie geassocieerd met een kleiner risico op veneuze trombo-embolische voorvallen (voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie), dan bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met lenalidomide in combinatietherapie (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met multipel myeloom wordt de combinatie van lenalidomide en dexamethason geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolische voorvallen (voornamelijk myocardinfarct en cerebrovasculair accident) en werden deze minder vaak waargenomen bij lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison. Het risico van ATE is kleiner bij patiënten met multipel myeloom die zijn behandeld met lenalidomide in monotherapie dan bij patiënten met multipel myeloom die zijn behandeld met lenalidomide in combinatietherapie.

Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie – inclusief eerdere trombose – dienen daarom nauwlettend te worden gevolgd. Men dient stappen te ondernemen om te proberen alle beïnvloedbare risicofactoren (bijv. roken, hypertensie en hyperlipidemie) tot een minimum te beperken. Gelijktijdige toediening van erytro-poëtische middelen of een voorgeschiedenis van trombo-embolische voorvallen kan eveneens het risico op trombose bij deze patiënten verhogen. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gebruik van erytro-poëtische middelen, of andere middelen die het risico op trombose kunnen verhogen zoals hormoonvervangings therapie, bij patiënten met multipel myeloom die lenalidomide met dexamethason krijgen. Een hemoglobineconcentratie boven 12 g/dl dient te leiden tot het stopzetten van de erytro-poëtische middelen.

Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op de tekenen en symptomen van trombo-embolie. Patiënten dienen te worden voorgelicht dat zij medische hulp moeten inroepen als zij symptomen ontwikkelen zoals kortademigheid, pijn op de borst of zwelling van armen of benen. Profylaxe met antitrombosemiddelen dient te worden aanbevolen, in het bijzonder voor patiënten met bijkomende risicofactoren voor trombose. De beslissing om profylactische antitrombosemaatregelen te nemen, moet voor elke patiënt afzonderlijk worden genomen na zorgvuldige beoordeling van de onderliggende risicofactoren.

Wanneer de patiënt een trombo-embolisch voorval ondervindt, moet worden gestopt met de behandeling en standaard anticoagulatietherapie worden gestart. Zodra de patiënt gestabiliseerd is op de anticoagulatiebehandeling en alle complicaties van het trombo-embolisch voorval onder controle zijn, kan de behandeling met lenalidomide met de oorspronkelijke dosis opnieuw worden gestart, afhankelijk van een baten-risicobeoordeling. De patiënt dient de anticoagulatiebehandeling tijdens de lenalidomidebehandeling voort te zetten.

Neutropenie en trombocytopenie

De belangrijkste dosisbeperkende toxiciteiten van lenalidomide zijn neutropenie en trombocytopenie. Een volledig bloedbeeld, met inbegrip van differentiële telling van witte bloedcellen, trombocytentelling, hemoglobine- en hematocrietbepaling, moet worden uitgevoerd in de

uitgangssituatie, gedurende de eerste 8 weken van de behandeling met lenalidomide elke week en daarna elke maand, om te controleren op cytopenieën. Bij patiënten met mantelcellymfoom moet het controleschema om de 2 weken zijn in cyclus 3 en 4, en daarna bij het begin van elke cyclus. Het kan nodig zijn de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

In geval van neutropenie dient de arts bij de behandeling van patiënten het gebruik van groeifactoren te overwegen. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat zij febrile episodes direct moeten melden. Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op klachten en symptomen van bloedingen, met inbegrip van petechieën en epistaxis, voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die bloeding kunnen induceren (zie rubriek 4.8, Hemorragische aandoeningen). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lenalidomide en andere myelosuppressieve middelen.

- Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die ASCT hebben ondergaan en die behandeld worden met lenalidomide-onderhoudsbehandeling

De bijwerkingen van CALGB 100104 omvatten voorvallen die gemeld werden na hoge doses melfalan en ASCT (HDM/ASCT), evenals voorvallen uit de periode met de onderhoudsbehandeling. Een tweede analyse identificeerde voorvallen die optraden bij aanvang van de onderhoudsbehandeling. In IFM 2005-02 waren de bijwerkingen uitsluitend afkomstig uit de periode van de onderhoudsbehandeling.

Over het algemeen werd in de 2 studies, waarin lenalidomide-onderhoudsbehandeling werd onderzocht bij NDMM-patiënten die ASCT hebben ondergaan, neutropenie graad 4 vaker waargenomen in de groepen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling dan in de controlegroepen met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 32,1% versus 26,7% [16,1% versus 1,8% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 16,4% versus 0,7% in IFM 2005-02). Bijwerkingen van neutropenie die zich tijdens de behandeling voordeden en leidden tot stopzetting van lenalidomide werden gemeld bij respectievelijk 2,2% van de patiënten in CALGB 100104 en 2,4% van de patiënten in IFM 2005-02. In beide studies werd febrile neutropenie graad 4 gemeld bij vergelijkbare frequenties in de in de groepen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling vergeleken met de groepen met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 0,4% versus 0,5% [0,4% versus 0,5% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 0,3% versus 0% in IFM 2005-02). Patiënten moeten worden aangeraden episodes van febrile neutropenie onmiddellijk te melden; onderbreking van de behandeling en/of dosisverlagingen kunnen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

In studies waarin lenalidomide-onderhoudsbehandeling werd geëvalueerd bij NDMM-patiënten die ASCT hebben ondergaan, werd trombocytopenie graad 3 en 4 vaker waargenomen in de groepen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling dan in de groepen met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 37,5% versus 30,3% [17,9% versus 4,1% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 13,0% versus 2,9% in IFM 2005-02). Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op klachten en symptomen van bloedingen, met inbegrip van petechieën en epistaxis, voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die bloeding kunnen induceren (zie rubriek 4.8, Hemorragische aandoeningen).

- Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die behandeld worden met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis

Neutropenie graad 4 werd minder vaak waargenomen in de behandelingsgroepen met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis dan in de vergelijkingsgroep (8,5% bij Rd [continue behandeling] en Rd18 [behandeling gedurende 18 cycli van vier weken] vergeleken met 15% in de arm melfalan/prednison/thalidomide, zie rubriek 4.8). Episodes van febrile neutropenie graad 4 kwamen overeen met de vergelijkingsgroep (0,6% bij Rd en Rd18 lenalidomide/dexamethason vergeleken met 0,7% in de arm melfalan/prednison/thalidomide, zie rubriek 4.8).

Trombocytopenie graad 3 of 4 werd minder vaak waargenomen bij Rd en Rd18 dan bij de vergelijkingsgroep (respectievelijk 8,1% vs. 11,1%).

- Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die behandeld worden met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison

De combinatie van lenalidomide met melfalan en prednison is bij patiënten in klinische studies met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een hogere incidentie van neutropenie graad 4 (34,1% in de groep die werd behandeld met melfalan, prednison en lenalidomide, gevolgd door lenalidomide [MPR+R] en de groep met melfalan, prednison en lenalidomide gevolgd door placebo [MPR+p] vergeleken met 7,8% in de groep met MPp+p; zie rubriek 4.8). Episodes met febriele neutropenie graad 4 werden infrequent waargenomen (1,7% bij MPR+R/MPR+p vergeleken met 0,0% bij MPp+p, zie rubriek 4.8).

De combinatie van lenalidomide met melfalan en prednison is bij patiënten met multipel myeloom geassocieerd met een hogere incidentie van trombocytopenie graad 3 en graad 4 (40,4% bij MPR+R/MPR+p vergeleken met 13,7% bij MPp+p, zie rubriek 4.8).

- Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

De combinatie van lenalidomide en dexamethason is bij patiënten met multipel myeloom met ten minste één eerdere behandeling geassocieerd met een hogere incidentie van neutropenie graad 4 (5,1% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 0,6% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason; zie rubriek 4.8). Episodes met febriele neutropenie graad 4 werden infrequent waargenomen (0,6% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 0,0% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason; zie rubriek 4.8).

De combinatie van lenalidomide en dexamethason is bij patiënten met multipel myeloom geassocieerd met een hogere incidentie van trombocytopenie graad 3 en 4 (respectievelijk 9,9% en 1,4% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 2,3% en 0,0% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason; zie rubriek 4.8).

- Myelodysplastisch syndroom

Behandeling met lenalidomide bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom wordt geassocieerd met een hogere incidentie van graad 3 en 4 neutropenie en trombocytopenie in vergelijking met patiënten met placebo (zie rubriek 4.8).

- Mantelcellymfoom

Behandeling met lenalidomide bij patiënten met mantelcellymfoom wordt geassocieerd met een hogere incidentie van neutropenie graad 3 en 4 vergeleken met patiënten in de controlegroep (zie rubriek 4.8).

Schildklierandoeningen

Er zijn gevallen van hypothyreoïdie en gevallen van hyperthyreoïdie gemeld. Optimale controle van comorbide aandoeningen die de schildklierfunctie beïnvloeden wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling. Aanbevolen wordt de schildklierfunctie vóór en tijdens de behandeling te controleren.

Perifere neuropathie

Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide, waarvan bekend is dat het ernstige perifere neuropathie veroorzaakt. Er werd geen toename van perifere neuropathie waargenomen bij langdurig gebruik van lenalidomide voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

Tumor flare reactie en tumorlysisyndroom

Omdat lenalidomide een anti-neoplastische werking heeft, kunnen complicaties door het tumorlysisyndroom (TLS) optreden. TLS en tumor flare reactie (TFR) zijn vaak waargenomen bij patiënten met chronische lymfocyttaire leukemie (CLL), en soms bij patiënten met lymfomen, die werden behandeld met lenalidomide. Fatale gevallen van TLS zijn gemeld tijdens behandeling met lenalidomide. Risicopatiënten voor TLS en TFR zijn zij die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben. Voorzichtigheid is geboden wanneer lenalidomide wordt ingesteld bij deze patiënten. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, met name tijdens de eerste cyclus of dosisverhoging,

en gepaste maatregelen dienen genomen te worden. In zeldzame gevallen is TLS gemeld bij patiënten met MM die werden behandeld met lenalidomide, terwijl er geen meldingen zijn bij patiënten met MDS die werden behandeld met lenalidomide.

Tumorlast

- Mantelcellymfoom

Lenalidomide is niet aanbevolen voor de behandeling van patiënten met een hoge tumorlast als er alternatieve behandelingsopties beschikbaar zijn.

Vroegtijdig overlijden

In onderzoek MCL-002 was er over het algemeen een schijnbare toename van vroegtijdig (binnen 20 weken) overlijden. Patiënten met een hoge tumorlast in de uitgangssituatie lopen een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden; er waren 16/81 (20%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de lenalidomidegroep en 2/28 (7%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de controlegroep. Binnen 52 weken ging het hierbij om 32/81 (40%) en 6/28 (21%) (zie rubriek 5.1).

Bijwerkingen

In onderzoek MCL-002 werden tijdens behandelingscyclus 1 11/81 (14%) patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep van de behandeling gehaald ten opzichte van 1/28 (4%) in de controlegroep. De belangrijkste reden voor stopzetting van de behandeling tijdens behandelingscyclus 1 bij patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep was bijwerkingen, 7/11 (64%).

Patiënten met een hoge tumorlast moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8) waaronder tekenen van tumor flare reactie (TFR). Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen voor TFR.

Een hoge tumorlast werd gedefinieerd als ten minste één lesie ≥ 5 cm in diameter of 3 lesies ≥ 3 cm.

Tumor flare reactie

- Mantelcellymfoom

Zorgvuldige controle en evaluatie voor TFR worden aanbevolen. Patiënten met een hoge Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI) bij de diagnose of een omvangrijke ziekte (ten minste één lesie waarvan de langste diameter ≥ 7 cm is) in de uitgangssituatie, kunnen risico lopen op TFR. Een tumor flare reactie kan lijken op ziekteprogressie. Patiënten in onderzoeken MCL-002 en MCL-001 die TFR graad 1 en 2 hadden, werden behandeld met corticosteroiden, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en/of narcotische analgetica voor behandeling van TFR-symptomen. De beslissing om therapeutische maatregelen te nemen voor TFR dient te worden genomen na een zorgvuldige klinische evaluatie van elke individuele patiënt (zie rubriek 4.2).

Allergische reacties

Er zijn gevallen van allergische reactie/overgevoeligheidsreacties gerapporteerd bij patiënten die met lenalidomide werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten die eerdere allergische reacties hebben gehad tijdens een behandeling met thalidomide dienen nauwlettend te worden gevolgd aangezien een mogelijke kruisreactie tussen lenalidomide en thalidomide in de literatuur is gerapporteerd.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS, zijn gerapporteerd bij het gebruik van lenalidomide. Degene die het geneesmiddel voorschrijft, moet de patiënt informeren over de tekenen en symptomen van deze reacties, en moet aangeven dat de patiënt onmiddellijk medische hulp moet zoeken indien dergelijke symptomen zich bij hem of haar voordoen. De behandeling met lenalidomide moet worden gestopt in geval van exfoliatieve of bulleuze huiduitslag, of wanneer SJS, TEN of DRESS wordt vermoed en dient niet te worden hervat na het stoppen van de behandeling ten gevolge van deze reacties. In geval van andere vormen van huidreactie dient, afhankelijk van de ernst ervan, onderbreken of stoppen van de behandeling met lenalidomide te worden overwogen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huiduitslag in verband met een behandeling met thalidomide dienen geen lenalidomide te krijgen.

Lactose-intolerantie

Revlimid capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tweede primaire kwaadaardige tumoren

In vergelijking met de controlegroep (1,38 per 100 persoonsjaren) werd een toename van tweede primaire kwaadaardige tumoren (SPM) waargenomen in klinische onderzoeken bij myeloompatiënten die eerder met lenalidomide/dexamethason behandeld werden (3,98 per 100 persoonsjaren). Niet-invasieve SPMs omvatten basaalcel of plaveiselcel huidkankers. De meeste invasieve SPMs waren solide kwaadaardige tumoren.

In klinische onderzoeken bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking kwamen voor transplantatie, werd een 4,9-voudige verhoging in incidentie van hematologische SPM (gevallen van AML, MDS) waargenomen bij patiënten die lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison kregen tot progressie (1,75 per 100 persoonsjaren) in vergelijking met melfalan in combinatie met prednison (0,36 per 100 persoonsjaren).

Er werd een 2,12-voudige verhoging in incidentiepercentage van solide SPM waargenomen bij patiënten die lenalidomide (9 cycli) ontvingen in combinatie met melfalan en prednison (1,57 per 100 persoonsjaren) in vergelijking met melfalan in combinatie met prednison (0,74 per 100 persoonsjaren).

Bij patiënten die tot progressie of gedurende 18 maanden lenalidomide in combinatie met dexamethason kregen, was de incidentie van hematologische SPM (0,16 per 100 persoonsjaren) niet verhoogd in vergelijking met thalidomide in combinatie met melfalan en prednison (0,79 per 100 persoonsjaren).

Er werd een 1,3-voudige verhoging in incidentiepercentage van solide SPM waargenomen bij patiënten die tot progressie of gedurende 18 maanden lenalidomide in combinatie met dexamethason (1,58 per 100 persoonsjaren) ontvingen in vergelijking met thalidomide in combinatie met melfalan en prednison (1,19 per 100 persoonsjaren).

Het verhoogde risico op tweede primaire kwaadaardige tumoren die verband houden met lenalidomide is ook relevant in de context van NDMM na stamceltransplantatie. Hoewel het risico nog niet volledig gekenmerkt is, moet het in gedachten worden gehouden bij het overwegen en gebruiken van Revlimid in deze setting.

Het incidentiepercentage van hematologische maligniteiten, voornamelijk AML, MDS en B-cel-tumoren (inclusief Hodgkinlymfoom), bedroeg 1,31 per 100 persoonsjaren voor de lenalidomidegroepen en 0,58 per 100 persoonsjaren voor de placebogroepen (1,02 per 100 persoonsjaren voor patiënten die werden blootgesteld aan lenalidomide na ASCT en 0,60 per 100 persoonsjaren voor patiënten die niet werden blootgesteld aan lenalidomide na ASCT). Het incidentiepercentage van solide tumor-SPM's bedroeg 1,36 per 100 persoonsjaren voor de lenalidomidegroepen en 1,05 per 100 persoonsjaren voor de placebogroepen (1,26 per 100 persoonsjaren voor patiënten die werden blootgesteld aan lenalidomide na ASCT en 0,60 per 100 persoonsjaren voor patiënten die niet werden blootgesteld aan lenalidomide na ASCT).

Alvorens te beginnen met de behandeling met lenalidomide, ofwel in combinatie met melfalan ofwel onmiddellijk na hoge doses melfalan en ASCT, dient rekening te worden gehouden met het risico van het optreden van hematologische SPM. Artsen dienen patiënten zorgvuldig te evalueren vóór en tijdens de behandeling met behulp van standaard kankerscreening voor het optreden van SPM en behandeling in te stellen conform de indicatie.

Progressie tot acute myeloïde leukemie bij laag en intermediair 1 risico MDS

- Karyotype

Variabelen in de Ausgangssituatie die complexe cytogenetica omvatten worden in verband gebracht met progressie tot AML bij patiënten die afhankelijk zijn van transfusies en een del(5q) afwijking hebben.

In een gecombineerde analyse van twee klinische onderzoeken met lenalidomide bij laag en intermediair 1 risico myelodysplastisch syndroom, hadden patiënten met een complexe cytogenetica het hoogst geschatte cumulatieve 2-jaarsrisico van progressie tot AML (38,6%). Het geschatte 2-jaarspercentage van progressie tot AML bij patiënten met een geïsoleerde del(5q) afwijking was 13,8%, in vergelijking met 17,3% voor patiënten met del(5q) en één bijkomende cytogenetische afwijking.

Als gevolg hiervan is de verhouding tussen de voordelen en de risico's van lenalidomide niet bekend wanneer MDS in verband wordt gebracht met del(5q) en complexe cytogenetica.

- TP53-status

Bij 20 tot 25% van de MDS del(5q) patiënten met een lager risico is een TP53-mutatie aanwezig. Deze wordt geassocieerd met een hoger risico op progressie tot acute myeloïde leukemie (AML). In een post-hoc analyse van een klinisch onderzoek met lenalidomide bij myelodysplastisch syndroom met laag of intermediair 1 risico (MDS-004), bedroeg het geschatte 2-jaarspercentage van progressie tot AML 27,5% bij patiënten met IHC-p53-positiviteit (1% cut-offniveau van sterke nucleaire kleuring, met behulp van immunohistochemische beoordeling van p53-eiwit als surrogaat voor TP53-mutatiestatus) en 3,6% bij patiënten met IHC-p53-egativiteit (p=0,0038) (zie rubriek 4.8).

Progressie tot andere tumoren bij mantelcellymfoom

Bij mantelcellymfoom zijn AML, B-cel-tumoren en niet-melanoomhuidkanker (NMSC) mogelijke risico's.

Leveraandoeningen

Leverfalen, inclusief fatale gevallen, is gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide in combinatietherapie: acuut leverfalen, toxische hepatitis, cytolytische hepatitis, cholestatische hepatitis en gemengde cytolytische/cholestatische hepatitis. De mechanismen van ernstige, door geneesmiddel geïnduceerde hepatotoxiciteit blijven onbekend, hoewel in sommige gevallen reeds bestaande virale leverziekte, verhoogde leverenzymen in de uitgangssituatie en mogelijk behandeling met antibiotica risicofactoren zouden kunnen zijn.

Abnormale leverfunctietests werden vaak gerapporteerd en waren over het algemeen asymptomatisch en reversibel na dosisonderbreking. Zodra parameters zijn teruggekeerd naar de uitgangspositie kan behandeling met een lagere dosis worden overwogen.

Lenalidomide wordt uitgescheiden door de nieren. Het is belangrijk de dosis van patiënten met een nierfunctiestoornis aan te passen om plasmaspiegels te vermijden die het risico op meer nadelige hematologische reacties of verhoogde hepatotoxiciteit kunnen vergroten. Bewaking van de leverfunctie wordt aangeraden, in het bijzonder in geval van een voorgeschiedenis van, of gelijktijdige, virale leverinfectie, of wanneer lenalidomide wordt gecombineerd met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij geassocieerd worden met een leverfunctiestoornis.

Infectie met of zonder neutropenie

Patiënten met multipel myeloom zijn vatbaar voor het ontwikkelen van infecties, waaronder pneumonie. Bij lenalidomide in combinatie met dexamethason werd een hogere incidentie van infecties waargenomen dan bij MPT bij patiënten met NDMM die niet in aanmerking komen voor transplantatie, en met lenalidomide-onderhoudsbehandeling in vergeleken met placebo bij patiënten met NDMM die ASCT hadden ondergaan. In de context van neutropenie traden bij minder dan een derde van de patiënten infecties graad ≥ 3 op. Patiënten met bekende risicofactoren voor infecties moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Alle patiënten moeten geadviseerd worden onmiddellijk medische hulp te zoeken bij de eerste tekenen van infectie (bijv. hoesten, koorts, enz.) zodat vroegtijdige behandeling de ernst kan beperken.

Gevalen van virusreactivatie zijn gerapporteerd bij patiënten die lenalidomide ontvangen, inclusief ernstige gevallen van herpes zoster of hepatitis B-virus (HBV) reactivatie.

Sommige van de gevallen van virusreactivatie hadden een fatale afloop.

Sommige van de gevallen van herpes zoster reactivatie resulteerden in gedissemineerde herpes zoster, meningitis herpes zoster of oftalmische herpes zoster waarvoor een tijdelijke onderbreking of permanent stoppen met de behandeling met lenalidomide en adequate antivirale behandeling nodig was.

Reactivatie van hepatitis B is zelden gerapporteerd bij patiënten die lenalidomide ontvangen die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus (HBV). Sommige van deze gevallen hebben zich verder ontwikkeld tot acuut leverfalen, resulterend in het stoppen met lenalidomide en adequate antivirale behandeling. Hepatitis B-virus status dient vastgesteld te worden alvorens behandeling met lenalidomide te starten. Voor patiënten die positief testen op HBV-infectie wordt het raadplegen van een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B geadviseerd. Men dient voorzichtig te zijn wanneer lenalidomide wordt gebruikt bij patiënten die eerder werden geïnfecteerd met HBV, inclusief patiënten die anti-HBc-positief maar HBsAg-negatief zijn. Deze patiënten dienen tijdens de gehele behandeling nauwlettend te worden gemonitord op verschijnselen van actieve HBV-infectie.

- Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

Er was een hogere intolerantie (bijwerkingen graad 3 of 4, ernstige bijwerkingen, stopzetting) bij patiënten > 75 jaar, met ISS stadium III, ECOG PS \leq 2 of CLcr<60 ml/min wanneer lenalidomide in combinatietherapie werd gegeven. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op hun tolerantie van lenalidomide bij combinatietherapie, rekening houdend met de leeftijd, ISS stadium III, ECOG PS \leq 2 of CLcr<60 ml/min (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Cataract

Cataract is met een hogere frequentie gerapporteerd bij patiënten die lenalidomide ontvangen in combinatie met dexamethason, met name bij gebruik gedurende langere tijd. Het is raadzaam het gezichtsvermogen regelmatig te controleren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten met multipel myeloom die lenalidomide en dexamethason krijgen, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van erythropoëtische middelen en andere middelen die het risico op trombose kunnen verhogen zoals hormoonvervangings therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Orale anticonceptiva

Er is geen onderzoek naar interacties met orale anticonceptiva uitgevoerd. Lenalidomide is geen enzyminductor. In een *in vitro* onderzoek met humane hepatocyten, induceerde lenalidomide, getest bij verschillende concentraties niet CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4/5. Daarom wordt bij toediening van alleen lenalidomide, niet verwacht dat inductie leidend tot een verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen, inclusief hormonale anticonceptiva, plaatsvindt. Dexamethason is echter bekend als een zwakke tot matig sterke inductor van CYP3A4 die waarschijnlijk ook andere enzymen en transporteiwitten beïnvloedt. Het kan niet worden uitgesloten dat de werkzaamheid van orale anticonceptiva tijdens de behandeling verminderd kan zijn. Er moeten effectieve maatregelen worden genomen om zwangerschap te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Warfarine

Gelijktijdige toediening van meerdere 10 mg doses van lenalidomide had geen effect op de farmacokinetiek van een enkele dosis R- en S-warfarine. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 25 mg warfarine had geen effect op de farmacokinetiek van lenalidomide. Het is echter niet bekend of interactie plaatsvindt tijdens klinisch gebruik (gelijktijdige behandeling met dexamethason). Dexamethason is een zwakke tot matig sterke enzyminductor en het effect ervan op warfarine is onbekend. Nauwkeurige controle van de warfarineconcentratie tijdens de behandeling wordt aangeraden.

Digoxine

Gelijktijdige toediening van 10 mg lenalidomide eenmaal daags verhoogde de plasma-blootstelling aan digoxine (0,5 mg, enkele dosis) met 14%, met een BI (betrouwbaarheidsinterval) van 90%

[0,52%-28,2%]. Het is onbekend of dit effect anders zal zijn in het klinische gebruik (hogere doses lenalidomide en gelijktijdige behandeling met dexamethason). Daarom wordt tijdens de behandeling met lenalidomide controle van de digoxineconcentratie aangeraden.

Statines

Wanneer statines samen met lenalidomide worden toegediend, bestaat er een verhoogd risico op rhabdomyolyse, dat simpelweg additief kan zijn. Een verscherpte klinische en laboratoriumcontrole is raadzaam, met name tijdens de eerste behandelingsweken.

Dexamethason

Gelijktijdige toediening van een enkele dosis of meerdere doses dexamethason (40 mg eenmaal daags) heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lenalidomide bij toediening van meerdere doses (25 mg eenmaal daags).

Interacties met P-glycoproteïne-(P-gp-)remmers

Lenalidomide is *in vitro* een substraat van P-gp, maar het is geen P-gp-remmer. Gelijktijdige toediening van meerdere doses van de sterke P-gp-remmer kinidine (600 mg, tweemaal daags) of de matige P-gp-remmer/substraat temsirolimus (25 mg) heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lenalidomide (25 mg). Gelijktijdige toediening van lenalidomide veroorzaakt geen verandering in de farmacokinetiek van temsirolimus.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het teratogene potentieel moet lenalidomide worden voorgeschreven volgens een Programma ter voorkoming van zwangerschap (zie rubriek 4.4), tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Als een met lenalidomide behandelde vrouw zwanger wordt, moet de behandeling worden gestopt en moet de patiënt voor beoordeling en advies worden doorverwezen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie. Wanneer een partner van een mannelijke patiënt die lenalidomide gebruikt zwanger wordt, wordt aanbevolen de vrouwelijke partner voor beoordeling en advies door te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie.

Lenalidomide is tijdens de behandeling in uiterst lage niveaus aanwezig in menselijk sperma en is 3 dagen na het stoppen met deze stof niet detecteerbaar in menselijk sperma bij de gezonde proefpersoon (zie rubriek 5.2). Als voorzorgsmaatregel en rekening houdend met speciale populaties met verlengde eliminatietijd zoals nierfunctiestoornis, moeten alle mannelijke patiënten die lenalidomide innemen tijdens de hele behandelingsduur, tijdens onderbreking van de dosering en gedurende 1 week na het einde van de behandeling een condoom gebruiken als hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast.

Zwangerschap

Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, bij de mens teratogene werkzame stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt.

Lenalidomide veroorzaakte bij apen misvormingen vergelijkbaar met die welke beschreven zijn voor thalidomide (zie rubriek 5.3). Daarom is een teratogeen effect van lenalidomide te verwachten en is lenalidomide gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of lenalidomide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met lenalidomide.

Vruchtbaarheid

Een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten met lenalidomidedoses tot maximaal 500 mg/kg (ongeveer 200 tot 500 keer de humane doses van respectievelijk 25 mg en 10 mg berekend op basis van lichaamsoppervlak) veroorzaakte geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid en geen toxiciteit bij de ouders.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lenalidomide heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid, vertigo en wazig zien zijn gemeld bij gebruik van lenalidomide. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het autorijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die ASCT hebben ondergaan en behandeld worden met lenalidomide-onderhoudsbehandeling

Voor het bepalen van de bijwerkingen van CALGB 100104 werd een conservatieve aanpak toegepast. De bijwerkingen vermeld in Tabel 1 omvatten voorvallen die werden gemeld na HDM/ASCT, evenals voorvallen uit de periode met de onderhoudsbehandeling. Een tweede analyse die de voorvallen identificeerde die na aanvang van de onderhoudsbehandeling optraden, suggereert dat de frequenties vermeld in Tabel 1 hoger kunnen zijn dan in werkelijkheid waargenomen tijdens de periode met de onderhoudsbehandeling. In IFM 2005-02 waren de bijwerkingen uitsluitend afkomstig uit de periode met de onderhoudsbehandeling.

Ernstige bijwerkingen die vaker ($\geq 5\%$) met lenalidomide-onderhoudsbehandeling werden waargenomen dan met placebo waren:

- Pneumonieën (10,6%; gecombineerde term) van IFM 2005-02
- Longinfectie (9% [9,4% na aanvang van de onderhoudsbehandeling]) uit CALGB 100104

In de studie IFM 2005-02 waren de bijwerkingen die vaker werden waargenomen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling dan placebo neutropenie (60,8%), bronchitis (47,4%), diarree (38,9%), nasofaryngitis (34,8%), spierspasmen (33,4%), leukopenie (31,7%), asthenie (29,7%), hoesten (27,3%), trombocytopenie (23,5%), gastro-enteritis (22,5%) en pyrexie (20,5%).

In de studie CALGB 100104 waren de bijwerkingen die vaker werden waargenomen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling dan met placebo: neutropenie (79,0% [71,9% na aanvang van de onderhoudsbehandeling]), trombocytopenie (72,3% [61,6%]), diarree (54,5% [46,4%]), huiduitslag (31,7% [25,0%]), infectie van de bovenste luchtwegen (26,8% [26,8%]), vermoeidheid (22,8% [17,9%]), leukopenie (22,8% [18,8%]) en anemie (21,0% [13,8]).

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die behandeld werden met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis

Ernstige bijwerkingen die vaker ($\geq 5\%$) met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis (Rd en Rd18) werden waargenomen dan met melfalan, prednison en thalidomide (MPT) waren:

- Pneumonie (9,8%)
- Nierfalen (inclusief acuut) (6,3%)

Bijwerkingen die vaker met Rd of Rd18 werden waargenomen dan met MPT waren: diarree (45,5%), vermoeidheid (32,8%), rugpijn (32,0%), asthenie (28,2%), insomnia (27,6%), huiduitslag (24,3%), verminderde eetlust (23,1%), hoesten (22,7%), pyrexie (21,4%) en spierspasmen (20,5%)

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een transplantatie en behandeld werden met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison

Ernstige bijwerkingen die vaker ($\geq 5\%$) met melfalan, prednison en lenalidomide gevolgd door lenalidomide-onderhoudsbehandeling (MPR+R) of melfalan, prednison en lenalidomide gevolgd door

placebo (MPR+p) werden waargenomen dan met melfalan, prednison en placebo gevolgd door placebo (MPp+p) waren:

- Febriële neutropenie (6,0%)
- Anemie (5,3%)

Bijwerkingen die vaker met MPR+R of MPR+p werden waargenomen dan met MPp+p waren: neutropenie (83,3%), anemie (70,7%), trombocytopenie (70,0%), leukopenie (38,8%), constipatie (34,0%), diarree (33,3%), huiduitslag (28,9%) pyrexie (27,0%), perifeer oedeem (25,0%), hoesten (24,0%), verminderde eetlust (23,7%) asthenie (22,0%).

Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

In twee fase III-, placebo-gecontroleerde onderzoeken werden 353 patiënten met multipel myeloom blootgesteld aan de combinatie lenalidomide/dexamethason en 351 patiënten aan de combinatie placebo/dexamethason.

De ernstigste bijwerkingen die vaker met lenalidomide/dexamethason werden waargenomen dan met de combinatie placebo/dexamethason waren:

- Veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) (zie rubriek 4.4)
- Neutropenie graad 4 (zie rubriek 4.4)

De waargenomen bijwerkingen die vaker voorkwamen met lenalidomide en dexamethason dan met placebo en dexamethason in gepoolde klinische onderzoeken met multipel myeloom (MM-009 en MM-010) waren vermoeidheid (43,9%), neutropenie (42,2%), constipatie (40,5%), diarree (38,5%), spierkramp (33,4%), anemie (31,4%), trombocytopenie (21,5%) en huiduitslag (21,2%).

Myelodysplastisch syndroom

Het totale veiligheidsprofiel van lenalidomide bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom is gebaseerd op gegevens van in totaal 286 patiënten uit één fase II- en één fase III-onderzoek (zie rubriek 5.1). In het fase II-onderzoek werden alle 148 patiënten behandeld met lenalidomide. In het fase III-onderzoek kregen 69 patiënten 5 mg lenalidomide, 69 patiënten 10 mg lenalidomide en 67 patiënten placebo tijdens de dubbelblinde fase van het onderzoek.

De meeste bijwerkingen leken zich voor te doen tijdens de eerste 16 weken van de behandeling met lenalidomide.

Ernstige bijwerkingen omvatten:

- Veneuze trombo-embolische voorvallen (diep-veneuze trombose, longembolie) (zie rubriek 4.4)
- Graad 3 of 4 neutropenie, febriële neutropenie en graad 3 of 4 trombocytopenie (zie rubriek 4.4).

De vaakst waargenomen bijwerkingen die vaker optraden in de lenalidomidegroepen in vergelijking met de controle-arm in het fase III-onderzoek waren neutropenie (76,8%), trombocytopenie (46,4%), diarree (34,8%), constipatie (19,6%), misselijkheid (19,6%), pruritus (25,4%), huiduitslag (18,1%), vermoeidheid (18,1%) en spierspasmen (16,7%).

Mantelcellymfoom

Het totale veiligheidsprofiel van lenalidomide bij patiënten met mantelcellymfoom is gebaseerd op gegevens van 254 patiënten uit een fase II-, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek MCL-002 (zie rubriek 5.1).

Ook bijwerkingen van het ondersteunende onderzoek MCL-001 zijn in tabel 3 opgenomen.

De ernstige bijwerkingen die vaker werden waargenomen in onderzoek MCL-002 (met een verschil van ten minste 2 procentpunten) in de groep met lenalidomide vergeleken met de controlegroep waren:

- Neutropenie (3,6%)
- Longembolie (3,6%)
- Diarree (3,6%)

De vaakst waargenomen bijwerkingen die vaker voorkwamen in de groep met lenalidomide vergeleken met de controlegroep in onderzoek MCL-002 waren neutropenie (50,9%), anemie (28,7%), diarree (22,8%), vermoeidheid (21,0%), constipatie (17,4%), pyrexie (16,8%) en huiduitslag (inclusief allergische dermatitis) (16,2%).

In onderzoek MCL-002 was er over het algemeen een schijnbare toename van vroegtijdig (binnen 20 weken) overlijden. Patiënten met een hoge tumorlast in de uitgangssituatie lopen een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden; er waren 16/81 (20%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de lenalidomidegroep en 2/28 (7%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de controlegroep. Binnen 52 weken ging het hierbij om 32/81 (39,5%) en 6/28 (21%) (zie rubriek 5.1).

Tijdens behandelingscyclus 1 werden 11/81 (14%) patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep van de behandeling gehaald ten opzichte van 1/28 (4%) in de controlegroep. De belangrijkste reden voor stopzetting van de behandeling tijdens behandelingscyclus 1 bij patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep waren bijwerkingen, 7/11 (64%).

Een hoge tumorlast werd gedefinieerd als ten minste één lesie ≥ 5 cm in diameter of 3 lesies ≥ 3 cm.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden waargenomen bij patiënten behandeld met lenalidomide staan hieronder vermeld per systeem-orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen zijn in de onderstaande tabel opgenomen onder de toepasselijke categorie gerangschikt op de hoogste frequentie waargenomen in om het even welke van de belangrijkste klinische onderzoeken.

Samenvatting voor monotherapie bij MM in tabelvorm

De volgende tabel is afgeleid uit gegevens die zijn verzameld tijdens NDMM-studies bij patiënten die ASCT hebben ondergaan en die worden behandeld met lenalidomide-onderhoudsbehandeling. De gegevens werden niet gecorrigeerd in overeenstemming met de langere behandelingsduur in de lenalidomide-armen tot ziekteprogressie versus de placebo-armen in de centrale onderzoeken naar multipel myeloom (zie rubriek 5.1).

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met lenalidomide-onderhoudsbehandeling

Systeem/orgaan-klasse/voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Pneumonie^{◇, a}, infectie van de bovenste luchtwegen, neutropene infectie, bronchitis[◇], griep[◇], gastro-enteritis[◇], sinusitis, nasofaryngitis, rhinitis</p> <p><u>Vaak</u> Infectie[◇], urineweginfectie^{◇*}, onderste luchtweginfectie, longinfectie</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Pneumonie^{◇, a}, neutropene infectie</p> <p><u>Vaak</u> Sepsis^{◇, b}, bacteriëmie, longinfectie[◇], bacteriële onderste luchtweginfectie, bronchitis[◇], griep[◇], gastro-enteritis[◇], herpes zoster[◇], infectie[◇]</p>
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<p><u>Vaak</u> Myelodysplastisch syndroom^{◇*}</p>	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Neutropenie^{^, ◇}, febrile neutropenie^{^, ◇},</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Neutropenie^{^, ◇}, febrile neutropenie^{^, ◇},</p>

Systeem/orgaan-klasse/voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
	trombocytopenie ^{^,◇} , anemie, leukopenie [◇] , lymfopenie	trombocytopenie ^{^,◇} , anemie, leukopenie [◇] , lymfopenie Vaak Pancytopenie [◇]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Hypokaliëmie	Vaak Hypokaliëmie, dehydratie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Paresthesie Vaak Perifere neuropathie ^c	Vaak Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak Longembolie ^{◇*}	Vaak Diep-veneuze trombose ^{^,◇,d}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Hoesten Vaak Dyspneu [◇] , rinorroe	Vaak Dyspneu [◇]
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree, constipatie, abdominale pijn, misselijkheid Vaak Braken, bovenbuikpijn	Vaak Diarree, braken, misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Afwijkende leverfunctietests	Vaak Afwijkende leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag, droge huid	Vaak Huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Spierspasmen Vaak Myalgie, skeletspierstelsel- en bindweefselpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid, asthenie, pyrexie	Vaak Vermoeidheid, asthenie

[◇] Bijwerkinge gemeld als ernstig in klinische onderzoeken bij patiënten met NDMM die ASCT hadden ondergaan.

^{*} Uitsluitend van toepassing op ernstige bijwerkingen.

[^] Zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

^a De gecombineerde term van de bijwerking “pneumonieën” omvat de volgende voorkeurstermen (PT’s): bronchopneumonie, lobaire pneumonie, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, pneumonie, *Klebsiella*-pneumonie, *Legionella*-pneumonie, *Mycoplasma*-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, pneumonie viraal, longaandoening, pneumonitis.

^b De gecombineerde term van de bijwerking “sepsis” omvat de volgende PT’s: bacteriële sepsis, pneumokokken-sepsis, septische shock, stafylokokken-sepsis.

^c De gecombineerde term van de bijwerking “perifere neuropathie” omvat de volgende PT’s: neuropathie perifeer, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie.

^d De gecombineerde term van de bijwerking “diep-veneuze trombose” omvat de volgende PT’s: diep-veneuze trombose, trombose, veneuze trombose.

Samenvatting voor combinatietherapie bij MM in tabelvorm

De volgende tabel is afgeleid uit gegevens die zijn verzameld tijdens de multipel-myeloomstudies met combinatiebehandeling. De gegevens werden niet gecorrigeerd in overeenstemming met de langere behandelingsduur in de lenalidomide-armen tot ziekteprogressie versus de behandelingsarmen waarmee werd vergeleken in de centrale onderzoeken naar multipel myeloom (zie rubriek 5.1).

Tabel 2. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met lenalidomide in combinatie met dexamethason of met melifalan en prednison

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties), nasofaryngitis, faryngitis, bronchitis</p> <p><u>Vaak</u> Sepsis, sinusitis</p>	<p><u>Vaak</u> Pneumonie, bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties), sepsis, bronchitis</p>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<p><u>Soms</u> Basaalcelcarcinoom, plaveiselcel huidkanker^{^*}</p>	<p><u>Vaak</u> Acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom, plaveiselcelcarcinoom van de huid^{**}</p> <p><u>Soms</u> acute T-cel leukemie, basaalcelcarcinoom, tumorlyssyndroom</p>
Bloed- en lymfestselselaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Neutropenie[^], trombocytopenie[^], anemie, hemorragische aandoening[^], leukopenie</p> <p><u>Vaak</u> Febriële neutropenie, pancytopenie</p> <p><u>Soms</u> Hemolyse, auto-immune hemolytische anemie, hemolytische anemie</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Neutropenie[^], trombocytopenie[^], anemie, leukopenie</p> <p><u>Vaak</u> Febriële neutropenie[^], pancytopenie, hemolytische anemie</p> <p><u>Soms</u> Hypercoagulatie, coagulopathie</p>
Immuunsysteem-aandoeningen	<p><u>Soms</u> Overgevoeligheid[^]</p>	
Endocriene aandoeningen	<p><u>Vaak</u> Hypothyreoïdie</p>	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p><u>Zeer vaak</u> Hypokaliëmie, hyperglykemie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, gewichtsverlies</p> <p><u>Vaak</u> Hypomagnesiëmie, hyperurikemie, dehydratie</p>	<p><u>Vaak</u> Hypokaliëmie, hyperglykemie[◇], hypocalciëmie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hyponatriëmie, hyperurikemie, jicht, verminderde eetlust, gewichtsverlies</p>
Psychische stoornissen	<p><u>Zeer vaak</u> Depressie, insomnia</p> <p><u>Soms</u> Verminderd libido</p>	<p><u>Vaak</u> Depressie, insomnia</p>

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
Zenuwstelsel-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Perifere neuropathie (met uitzondering van motorneuropathie), duizeligheid, tremor, dysgeusie, hoofdpijn</p> <p><u>Vaak</u> Ataxie, evenwichtsstoornissen</p>	<p><u>Vaak</u> Cerebrovasculair accident, duizeligheid, syncope</p> <p><u>Soms</u> Intracraniale hemorrhagie^, voorbijgaande ischemische aanval, cerebrale ischemie</p>
Oogaandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Cataract, wazig zien</p> <p><u>Vaak</u> Minder scherp zien</p>	<p><u>Vaak</u> Cataract</p> <p><u>Soms</u> Blindheid</p>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<p><u>Vaak</u> Doofheid (inclusief hypoacusie), tinnitus</p>	
Hartaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Atriumfibrillatie, bradycardie</p> <p><u>Soms</u> Aritmie, verlengd QT-interval, atriumflutter, ventriculaire extrasystolen</p>	<p><u>Vaak</u> Myocardinfarct (inclusief acuut)^, atriumfibrillatie, congestief hartfalen, tachycardie, hartfalen, myocardischemie</p>
Bloedvat-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie^</p> <p><u>Vaak</u> Hypotensie, hypertensie, ecchymose^</p>	<p><u>Zeer vaak</u> Veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie^</p> <p><u>Vaak</u> Vasculitis</p> <p><u>Soms</u> Ischemie, perifere ischemie, intracraniale veneuze sinustrombose</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Dyspneu, epistaxis^</p>	<p><u>Vaak</u> Ademnood, dyspneu</p>

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Diarree, constipatie, abdominale pijn, misselijkheid, braken, dyspepsie</p> <p><u>Vaak</u> Hemorragie van het maagdarmkanaal (inclusief rectale hemorragie, hemorroïdale hemorragie, hemorragie veroorzaakt door een maagdarmzweer en tandvleesbloeding)^, droge mond, stomatitis, dysfagie</p> <p><u>Soms</u> Colitis, caecitis</p>	<p><u>Vaak</u> Diarree, constipatie, abdominale pijn, misselijkheid, braken,</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><u>Vaak</u> Afwijkende leverfunctietests</p> <p><u>Soms</u> Leverfalen^</p> <p><u>Niet bekend</u> Acuut leverfalen^‡, hepatitis toxisch^, cytolytische hepatitis^‡, cholestatische hepatitis^‡, gemengde cytolytische/cholestatische hepatitis^‡</p>	<p><u>Vaak</u> Cholestasis, afwijkende leverfunctietests</p> <p><u>Soms</u> Leverfalen^</p>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Huiduitslag, pruritus</p> <p><u>Vaak</u> Urticaria, hyperhidrose, droge huid, hyperpigmentatie van de huid, eczeem, erytheem</p> <p><u>Soms</u> Huidverkleuring, lichtovergevoeligheidsreactie</p>	<p><u>Vaak</u> Huiduitslag</p>
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen	<p><u>Zeer vaak</u> Spierspasmen, botpijn, skeletspierstelsel- en bindweefselpijn en -ongemak, artralgie</p> <p><u>Vaak</u> Spierzwakte, zwelling van de gewrichten, myalgie</p>	<p><u>Vaak</u> Spierzwakte, botpijn,</p> <p><u>Soms</u> Zwelling van de gewrichten</p>

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3–4 bijwerkingen/Frequentie
Nier- en urineweg-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Nierfalen (inclusief acuut) <u>Vaak</u> Hematurie [^] , urineretentie, urine-incontinentie <u>Soms</u> Verworven Fanconi-syndroom	<u>Soms</u> Necrose van de niertubuli
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<u>Vaak</u> Erectieproblemen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid, oedeem (inclusief perifeer oedeem), pyrexie, asthenie, griepachtige verschijnselen (inclusief pyrexie, hoesten, myalgie, skeletspierpijn, hoofdpijn en rigors) <u>Vaak</u> Pijn op de borst, lethargie	<u>Vaak</u> Vermoeidheid, pyrexie, asthenie
Onderzoeken	<u>Vaak</u> C-reactief proteïne verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<u>Vaak</u> Vallen, contusie [^]	

[^]Zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

* Plaveiselcelkanker van de huid werd gerapporteerd in klinische studies bij eerder met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten met myeloom in vergelijking met controles

** Plaveiselcelcarcinoom van de huid werd gerapporteerd in een klinische studie bij nieuw gediagnosticeerde myeloompatiënten met lenalidomide/dexamethason in vergelijking met controles

Samenvatting van monotherapie in tabelvorm

De volgende tabellen zijn ontleend aan gegevens die zijn verzameld tijdens de hoofdonderzoeken naar monotherapie voor myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfoom.

Tabel 3. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies bij patiënten met myelodysplastisch syndroom die werden behandeld met lenalidomide#

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3–4 /Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties)	<u>Zeer vaak</u> Pneumonie [◇] <u>Vaak</u> Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties) [◇] , bronchitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie [^] , leukopenieën	<u>Zeer vaak</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie [^] , leukopenieën <u>Vaak</u> Febriële neutropenie ^{^◇}

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3-4 /Frequentie
Endocriene aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Verminderde eetlust <u>Vaak</u> IJzerstapeling, gewichtsverlies	<u>Vaak</u> Hyperglykemie [◇] , verminderde eetlust
Psychische stoornissen		<u>Vaak</u> Stemmingswisselingen ^{◇~}
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Duizeligheid, hoofdpijn <u>Vaak</u> Paresthesie	
Hartaandoeningen		<u>Vaak</u> Acuut myocardinfarct ^{^◇} , atriale fibrillatie [◇] , hartfalen [◇]
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak</u> Hypertensie, hematoom	<u>Vaak</u> Veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie ^{^◇}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Epistaxis [^]	
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Diarree, abdominale pijn (inclusief bovenbuik), misselijkheid, braken, constipatie <u>Vaak</u> Droge mond, dyspepsie	<u>Vaak</u> Diarree [◇] , misselijkheid, kiespijn
Lever- en galaandoeningen	<u>Vaak</u> Abnormale leverfunctietests	<u>Vaak</u> Abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Huiduitslag (inclusief allergische dermatitis), droge huid, pruritus	<u>Vaak</u> Huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Spierspasmen, musculoskeletale pijn (inclusief rugpijn en pijn in extremiteit), artralgie, myalgie	<u>Vaak</u> Rugpijn [◇]
Nier- en urinewegaandoeningen		<u>Vaak</u> Nierfalen [◇]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte (inclusief pyrexie, hoesten, faryngitis, myalgie, musculoskeletale pijn, hoofdpijn)	<u>Vaak</u> Pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		<u>Vaak</u> Vallen

[^]zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

◊ Bijwerkingen gerapporteerd als ernstig in klinische studies van myelodysplastisch syndroom -Stemmingswisselingen werden gerapporteerd als een vaak voorkomende ernstige bijwerking in het fase III-onderzoek naar myelodysplastisch syndroom; het werd niet gerapporteerd als een bijwerking graad 3 of 4
 Algoritme toegepast voor opname in de SPC: Alle bijwerkingen die zijn vastgesteld door het fase III-onderzoeksalgoritme zijn opgenomen in de EU SPC. Voor deze bijwerkingen werd een aanvullende controle van de frequentie van de bijwerkingen die zijn vastgelegd door het fase II-onderzoeksalgoritme ondernomen en, indien de frequentie van de bijwerkingen in het fase II-onderzoek hoger was dan in het fase III-onderzoek, werd het voorval opgenomen in de EU SPC met de frequentie waarop het zich voordeed in het fase II-onderzoek.
 # Algoritme toegepast voor myelodysplastisch syndroom:

- Fase III-onderzoek naar myelodysplastisch syndroom (dubbelblinde veiligheidspopulatie, verschil tussen lenalidomide 5/10 mg en placebo bij een aanvangsdoseringsregime dat bij ten minste 2 proefpersonen optrad)
 - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 5\%$ van de proefpersonen met lenalidomide en ten minste 2% verschil in proportie tussen lenalidomide en placebo
 - Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij 1% van de proefpersonen met lenalidomide en ten minste 1% verschil in proportie tussen lenalidomide en placebo.
 - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij 1% van de proefpersonen met lenalidomide en ten minste 1% verschil in proportie tussen lenalidomide en placebo.
- Myelodysplastisch syndroom fase II-onderzoek
 - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 5\%$ van de met lenalidomide behandelde proefpersonen
 - Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij 1% van de met lenalidomide behandelde proefpersonen
 - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij 1% van de met lenalidomide behandelde proefpersonen

Tabel 4. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies bij patiënten met mantelcellymfoom die werden behandeld met lenalidomide

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3–4 /Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Ze</u> er vaak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties), nasofaryngitis, pneumonie <u>Va</u> ak Sinusitis	<u>Va</u> ak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties) [◊] , pneumonie [◊]
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<u>Va</u> ak Tumor flare reactie	<u>Va</u> ak Tumor flare reactie, plaveiselcelhuidkanker [◊] , basaalcelcarcinoom [◊]
Bloed- en lymf-stelselaandoeningen	<u>Ze</u> er vaak Trombocytopenie [^] , neutropenie [^] , leukopenieën, anemie <u>Va</u> ak Febriële neutropenie	<u>Ze</u> er vaak Trombocytopenie [^] , neutropenie [^] , anemie [◊] <u>Va</u> ak Febriële neutropenie [^] , leukopenieën [◊]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Ze</u> er vaak Verminderde eetlust, gewichtsverlies, hypokaliëmie <u>Va</u> ak Dehydratie	<u>Va</u> ak Dehydratie [◊] , hyponatriëmie, hypokalciëmie
Psychische stoornissen	<u>Va</u> ak Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Va</u> ak Dysgeusie, hoofdpijn, perifere neuropathie	<u>Va</u> ak Perifere sensorische neuropathie, lethargie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<u>Va</u> ak Vertigo	

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3–4 /Frequentie
Hartaandoeningen		<u>Vaak</u> Acuut myocardinfarct (inclusief acuut) [^] , hartfalen
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak</u> Hypotensie	<u>Vaak</u> Diep-veneuze trombose [^] , longembolie [^] , hypotensie [^]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Dyspneu	<u>Vaak</u> Dyspneu [^]
Maagdarmstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Diarree, misselijkheid [^] , braken [^] , constipatie <u>Vaak</u> Abdominale pijn	<u>Vaak</u> Diarree [^] , abdominale pijn [^] , constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Huiduitslag (inclusief allergische dermatitis), pruritus <u>Vaak</u> Nachtweten, droge huid	<u>Vaak</u> Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Spierspasmen, rugpijn <u>Vaak</u> Artralgie, pijn in extremiteit, spierzwakte	<u>Vaak</u> Rugpijn, spierzwakte [^] , artralgie, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen		<u>Vaak</u> Nierfalen [^]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte (inclusief pyrexie, hoesten) <u>Vaak</u> Koude rillingen	<u>Vaak</u> Pyrexie [^] , asthenie [^] , vermoeidheid

[^]zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

[^]Bijwerkingen gerapporteerd als ernstig in klinische studies van mantelcellymfoom

Algoritme toegepast voor mantelcellymfoom:

- Gecontroleerd fase II-onderzoek naar mantelcellymfoom
 - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 5\%$ van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 2% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep
 - Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 1\%$ van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 1,0% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep
 - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 1\%$ van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 1,0% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep
- Fase II-onderzoek naar mantelcellymfoom met een enkele groep
 - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij $\geq 5\%$ van proefpersonen
 - Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij 2 of meer proefpersonen
 - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij 2 of meer proefpersonen

Samenvatting van post-marketing bijwerkingen in tabelvorm

Naast de bovengenoemde bijwerkingen die zijn geïdentificeerd aan de hand van centrale klinische studies, is de volgende tabel ontleend aan gegevens die zijn verzameld uit post-marketing gegevens.

Tabel 5. Bijwerkingen post-marketing gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3-4 /Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Niet bekend</u> Virusinfecties, inclusief herpes zoster en hepatitis B-virus reactivatie	<u>Niet bekend</u> Virusinfecties, inclusief herpes zoster en hepatitis B-virus reactivatie
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)		<u>Zelden</u> Tumorlysisyndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Verworven hemofilie	
Endocriene aandoeningen	<u>Vaak</u> Hyperthyroïdie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		<u>Niet bekend</u> Interstitiële pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen		<u>Niet bekend</u> Pancreatitis, gastro-intestinale perforatie (inclusief diverticulaire, intestinale en dikke-darmperforaties)^
Lever- en galaandoeningen	<u>Niet bekend</u> Acuut leverfalen^, toxische hepatitis^, cytolytische hepatitis^, cholestatische hepatitis^, gemengde cytolytische/cholestatische hepatitis^	<u>Niet bekend</u> Acuut leverfalen^, toxische hepatitis^
Huid- en onderhuidaandoeningen		<u>Soms</u> Angio-oedeem <u>Zelden</u> Stevens-Johnson-syndroom^, toxische epidermale necrolyse^ <u>Niet bekend</u> Leukocytoclastische vasculitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen^

^zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Teratogeniciteit

Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide. Thalidomide is een bekende, bij de mens teratogene werkzame stof die ernstige, levensbedreigende aangeboren afwijkingen veroorzaakt. Lenalidomide veroorzaakte bij apen misvormingen vergelijkbaar met die welke beschreven zijn voor thalidomide (zie rubrieken 4.6 en 5.3). Als lenalidomide tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, is een teratogeen effect van lenalidomide bij de mens te verwachten.

Neutropenie en trombocytopenie

- Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die ASCT hebben ondergaan en die worden behandeld met lenalidomide-onderhoudsbehandeling

Lenalidomide-onderhoudsbehandeling na ASCT wordt geassocieerd met een hogere frequentie van neutropenie graad 4, vergeleken met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 32,1% versus 26,7% [16,1% versus 1,8% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 16,4% versus 0,7% in IFM 2005-02). Neutropenie als bijwerking die zich tijdens de behandeling voordeed en leidde tot stopzetting van lenalidomide werd gemeld bij respectievelijk 2,2% van de patiënten in CALGB 100104 en 2,4% van de patiënten in IFM 2005-02. In beide studies werd febriele neutropenie graad 4 gemeld bij vergelijkbare frequenties in de groepen met lenalidomide-onderhoudsbehandeling, vergeleken met de groepen met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 0,4% versus 0,5% [0,4% versus 0,5% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 0,3% versus 0% in IFM 2005-02).

Lenalidomide-onderhoudsbehandeling na ASCT wordt geassocieerd met een hogere frequentie van trombocytopenie graad 3 of 4 vergeleken met placebo-onderhoudsbehandeling (respectievelijk 37,5% versus 30,3% [17,9% versus 4,1% na aanvang van de onderhoudsbehandeling] in CALGB 100104 en 13,0% versus 2,9% in IFM 2005-02).

- Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die worden behandeld met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis

De combinatie van lenalidomide met dexamethason in lage dosis is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een lagere frequentie van neutropenie graad 4 (8,5% bij Rd en Rd18, vergeleken met MPT (15%)). Febriele neutropenie graad 4 werd infrequent waargenomen (0,6% bij Rd en Rd18 vergeleken met 0,7% bij MPT).

De combinatie van lenalidomide met dexamethason in lage dosis is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een lagere frequentie van trombocytopenie graad 3 en 4 (8,1% bij Rd en Rd18) vergeleken met MPT (11%).

- Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor een transplantatie en behandeld met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison

De combinatie van lenalidomide met melfalan en prednison is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een hogere frequentie van neutropenie graad 4 (34,1% bij MPR+R/MPR+p, vergeleken met MPp+p (7,8%)). Er werd een hogere frequentie van febriele neutropenie graad 4 waargenomen (1,7% bij MPR+R/MPR+p, vergeleken met 0,0% bij MPp+p).

De combinatie van lenalidomide met melfalan en prednison is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een hogere frequentie van trombocytopenie graad 3 en graad 4 (40,4% bij MPR+R/MPR+p), vergeleken met MPp+p (13,7%).

- Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

De combinatie van lenalidomide en dexamethason is bij patiënten met multipel myeloom geassocieerd met een hogere incidentie van neutropenie graad 4 (5,1% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 0,6% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason). Episodes met febriele neutropenie graad 4 werden infrequent waargenomen (0,6% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 0,0% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason).

De combinatie van lenalidomide en dexamethason is bij patiënten met multipel myeloom geassocieerd met een hogere incidentie van trombocytopenie graad 3 en 4 (respectievelijk 9,9% en 1,4% bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide/dexamethason, vergeleken met 2,3% en 0,0% bij patiënten behandeld met placebo/dexamethason).

- Patiënten met myelodysplastisch syndroom

Bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom wordt lenalidomide geassocieerd met een hogere incidentie van graad 3 of 4 neutropenie (74,6% bij met lenalidomide behandelde patiënten in vergelijking met 14,9% bij patiënten met placebo in het fase III-onderzoek). Episodes van graad 3 of 4 febriele neutropenie werden waargenomen bij 2,2% van de met lenalidomide behandelde patiënten in vergelijking met 0,0% bij patiënten met placebo. Lenalidomide wordt geassocieerd met een hogere incidentie van graad 3 of 4 trombocytopenie (37% bij met lenalidomide behandelde patiënten in vergelijking met 1,5% bij patiënten met placebo in het fase III-onderzoek).

- Patiënten met mantelcellymfoom

Bij patiënten met mantelcellymfoom wordt lenalidomide geassocieerd met een hogere incidentie neutropenie graad 3 of 4 (43,7% bij patiënten behandeld met lenalidomide vergeleken met 33,7% bij patiënten in de controlegroep van het fase II-onderzoek). Episodes van febriele neutropenie graad 3 of 4 werden waargenomen bij 6,0% van de patiënten behandeld met lenalidomide vergeleken met 2,4% bij patiënten in de controlegroep.

Veneuze trombo-embolie

Een verhoogd risico op DVT en PE wordt geassocieerd met het gebruik van de combinatie van lenalidomide met dexamethason bij patiënten met multipel myeloom en in mindere mate bij patiënten die behandeld worden met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison of bij patiënten met multipel myeloom of myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfoom die worden behandeld met lenalidomide als monotherapie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van erytropoëtische middelen of een voorgeschiedenis van DVT kan het risico op trombose bij deze patiënten ook verhogen.

Myocardinfarct

Myocardinfarct is gerapporteerd bij patiënten die lenalidomide kregen, in het bijzonder bij patiënten met bekende risicofactoren.

Hemorragische aandoeningen

Hemorragische aandoeningen worden vermeld onder een aantal systeem-orgaanklassen: Bloed- en lymfestelselaandoeningen; zenuwstelselaandoeningen (intracraniale hemorragie); ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen (epistaxis); maagdarmsstelselaandoeningen (gingivale bloeding, hemorroïdale hemorragie, rectale hemorragie); nier- en urinewegaandoeningen (hematurie); letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties (contusie) en bloedvataandoeningen (ecchymose).

Allergische reacties

Er zijn gevallen van allergische reactie/overgevoeligheidsreacties gerapporteerd. Een mogelijke kruisreactie tussen lenalidomide en thalidomide is in de literatuur gerapporteerd.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS, zijn gerapporteerd bij het gebruik van lenalidomide. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huiduitslag in verband met een behandeling met thalidomide dienen geen lenalidomide te krijgen (zie rubriek 4.4).

Tweede primaire kwaadaardige tumoren

In klinische onderzoeken bij eerder met lenalidomide/dexamethason behandelde myeloompatiënten in vergelijking met de controlegroep, voornamelijk bestaande uit basaalcel of plaveiselcel huidkankers.

Acute myeloïde leukemie

- Multipel myeloom

Gevalen van AML zijn waargenomen in klinische onderzoeken naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom bij patiënten die behandeling met lenalidomide in combinatie met melfalan kregen of onmiddellijk na HDM/ASCT (zie rubriek 4.4). Deze toename werd niet waargenomen in klinisch onderzoek naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom bij patiënten die lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis kregen vergeleken met thalidomide in combinatie met melfalan en prednison.

- Myelodysplastisch syndroom

Variabelen in de uitgangssituatie die complexe cytogenetica en TP53-mutatie omvatten, worden in verband gebracht met progressie tot AML bij patiënten die afhankelijk zijn van transfusies en een del(5q) afwijking hebben (zie rubriek 4.4). Het geschatte cumulatieve 2-jaarsrisico op progressie tot AML bij patiënten met een geïsoleerde del(5q) afwijking was 13,8%, in vergelijking met 17,3% voor patiënten met del(5q) en één bijkomende cytogenetische afwijking en 38,6% bij patiënten met een complex karyotype.

In een post-hoc analyse van een klinisch onderzoek met lenalidomide bij myelodysplastisch syndroom, bedroeg het geschatte 2-jaarspercentage van progressie tot AML 27,5% bij patiënten met IHC-p53-positiviteit en 3,6% bij patiënten met IHC-p53-negativiteit ($p=0,0038$). Bij de patiënten met IHC-p53-positiviteit werd een lager percentage van progressie tot AML waargenomen bij patiënten die een transfusie-onafhankelijke (TI) respons bereikte (11,1%) in vergelijking met een non-responder (34,8%).

Leveraandoeningen

De volgende post-marketing bijwerkingen zijn gerapporteerd (frequentie niet bekend): acuut leverfalen en cholestase (beide potentieel fataal), toxische hepatitis, cytolytische hepatitis en gemengde cytolytische/cholestatistische hepatitis.

Rabdomyolyse

Er zijn zeldzame gevallen van rabdomyolyse waargenomen, sommige ervan na toediening van lenalidomide met een statine.

Schildklierandoeningen

Er zijn gevallen van hypothyreoïdie en gevallen van hyperthyreoïdie gemeld (zie rubriek 4.4 Schildklierandoeningen).

Tumor flare reactie en tumorlysisyndroom

In onderzoek MCL-002 had ongeveer 10% van de patiënten behandeld met lenalidomide TFR vergeleken met 0% in de controlegroep. De meeste voorvallen kwamen voor in cyclus 1; alle werden beoordeeld als behandeling-gerelateerd en de meeste van de meldingen waren graad 1 of 2. Patiënten met een hoge MIPI bij de diagnose of een omvangrijke ziekte (ten minste één lesie waarvan de langste diameter ≥ 7 cm is) in de uitgangssituatie kunnen risico lopen op TFR. In onderzoek MCL-002 werd TLS gemeld voor één patiënt in beide behandelingsgroepen. In het ondersteunende onderzoek MCL-001 had ongeveer 10% van de proefpersonen TFR; alle meldingen waren graad 1 of 2 in ernst en alle werden beoordeeld als behandeling-gerelateerd. De meeste van de voorvallen kwamen voor in cyclus 1. Er waren geen meldingen van TLS in onderzoek MCL-001 (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Gastro-intestinale perforaties zijn gerapporteerd tijdens behandeling met lenalidomide. Gastro-intestinale perforaties kunnen leiden tot septische complicaties en kunnen gepaard gaan met fatale afloop.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke ervaring met de behandeling van een overdosering met lenalidomide bij patiënten, hoewel in vergelijkende onderzoeken met verschillende doseringen enkele patiënten zijn blootgesteld aan maximaal 150 mg, en in onderzoeken met enkelvoudige doses sommige patiënten werden blootgesteld aan maximaal 400 mg. De dosisbeperkende toxiciteit was in deze onderzoeken hoofdzakelijk hematologisch. In geval van overdosering wordt ondersteunende zorg aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere Immunosuppressiva, ATC-code: L04AX04

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van lenalidomide omvat anti-neoplastische, anti-angiogene, pro-erythropoëtische en immuunmodulerende eigenschappen. Specifiek remt lenalidomide de proliferatie van bepaalde hematopoëtische tumorcellen (met inbegrip van MM-plasmatumorcellen en tumorcellen met deleties in chromosoom 5), het verhoogt T-cel- en *Natural Killer* (NK)-cel-gemedieerde immuniteit en het aantal NKT-cellen, het remt angiogenese door de migratie en adhesie van endotheelcellen en de vorming van microvaten te blokkeren, het verhoogt de foetale hemoglobineproductie door hematopoëtische CD34+-stamcellen en het remt de productie van pro-inflammatoire cytokinen (bijv. TNF- α en IL-6) door monocyten.

Bij MDS del(5q) bleek lenalidomide de abnormale kloon selectief te remmen door de apoptose van del(5q) cellen te verhogen.

Lenalidomide bindt zich rechtstreeks aan cereblon, een component van een 'cullin-ring E3 ubiquitin ligase' enzymcomplex dat desoxyribonucleïnezuur (DNA) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) en een regulator van cullin 1 (Roc1) bevat. In aanwezigheid van lenalidomide bindt cereblon de substraateiwitten Aiolos en Ikaros, die lymfoïde transcriptionele factoren zijn. Dit leidt tot hun ubiquitinatie en daaropvolgende degradatie met cytotoxische en immunomodulatoire effecten als gevolg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zoals hieronder wordt beschreven, zijn de werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide onderzocht in vijf fase III-onderzoeken naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom, twee fase III-onderzoeken naar recidiverend refractair multipel myeloom, één fase III-onderzoek en één fase II-onderzoek naar myelodysplastisch syndroom, en één fase II-onderzoek naar mantelcelymfoom.

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

- Lenalidomide-onderhoudsbehandeling bij patiënten die ASCT hebben ondergaan

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide-onderhoudsbehandeling zijn geëvalueerd in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken met 2 parallele groepen: CALGB 100104 en IFM 2005-02.

CALGB 100104

Patiënten tussen 18 en 70 jaar oud met actieve MM die een behandeling nodig hadden en zonder voorafgaande progressie na een initiële therapie kwamen in aanmerking.

Binnen 90-100 dagen na ASCT werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel lenalidomide- of placebo-onderhoudsbehandeling. De onderhoudsdosis bedroeg 10 mg eenmaal per dag op dag 1-28 van herhaalde cycli van 28 dagen (verhoogd tot 15 mg eenmaal per dag na 3 maanden bij afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit), en de behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in het onderzoek was progressievrije overleving (PFS) van randomisatie tot aan progressie of overlijden, afhankelijk van wat eerst optrad; het eindpunt totale overleving kon niet worden bepaald. In totaal werden 460 patiënten gerandomiseerd: 231 patiënten naar lenalidomide en 229 patiënten naar placebo. In beide groepen waren de demografische en ziektegerelateerde kenmerken vergelijkbaar.

De studie werd gedeblindeerd na aanbevelingen van het data monitoring committee na het overschrijden van de drempel voor een vooraf geplande tussentijdse analyse van PFS. Na deblinding

werd patiënten in de placebogroep toegestaan over te stappen naar lenalidomide voordat ziekteprogressie optrad.

De resultaten van PFS bij deblinding, na een vooraf geplande tussentijdse analyse, met een afkapdatum van 17 december 2009 (15,5 maanden follow-up) toonde een vermindering van 62% van het risico op ziekteprogressie of overlijden ten gunste van lenalidomide (HR = 0,38; 95% BI 0,27; 0,54; p<0,001). De mediane algemene PFS was 33,9 maanden (95% BI NTB, NTB) in de lenalidomidegroep versus 19,0 maanden (95% BI 16,2; 25,6) in de placebogroep.

Het PFS-voordeel werd waargenomen in de subgroep patiënten met CR, evenals in de subgroep met patiënten die geen CR hadden bereikt.

De resultaten van de studie, met een cut-off van 1 februari 2016, worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens

	Lenalidomide (N = 231)	Placebo (N = 229)
Door onderzoeker beoordeelde PFS		
Mediane ^a PFS-tijd, maanden (95% BI) ^b	56,9 (41,9, 71, 7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR [95% BI] ^c ; p-waarde ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Mediane ^a PFS2-tijd, maanden (95% BI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% BI] ^c ; p- waarde ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Totale overleving		
Mediane ^a OS-tijd, maanden (95% BI) ^b	111,0 (101,8, NTB)	84,2 (71,0; 102,7)
8-jaars overlevingspercentage, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% BI] ^c ; p- waarde ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Follow-up		
Mediaan ^f (min, max), maanden: alle overlevende patiënten	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving;

PFS = progressievrije overleving;

^a De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting.

^b De 95% BI van de mediaan.

^c Gebaseerd op het Cox proportional hazards model waarin de hazardfuncties geassocieerd met de aangegeven behandelingsgroepen worden vergeleken.

^d De p-waarde is gebaseerd op de niet-gestratificeerde log-rank-toets van de verschillen tussen de aangegeven behandelingsgroepen op basis van de Kaplan-Meier-curve.

^e Oriënterend eindpunt (PFS2). Lenalidomide ontvangen door proefpersonen in de placebogroep die overstapten voorafgaand aan progressieve ziekte bij deblinding van de studie, werd niet beschouwd als een tweedelijns therapie.

^f Mediane follow-up na ASCT voor alle overlevende proefpersonen.

Afkapdata: 17 dec 2009 en 01 feb 2016

IFM 2005-02

Patiënten die < 65 jaar oud waren bij diagnose, ASCT hadden ondergaan en ten minste een respons van stabiele ziekte hadden bereikt op het moment van hematologisch herstel kwamen in aanmerking. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met lenalidomide of placebo (10 mg eenmaal per dag op dag 1-28 van herhaalde cycli van 28 dagen en verhoogd tot maximaal 15 mg eenmaal daags na 3 maanden in de afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit) na 2 kuren met lenalidomideconsolidatie (25 mg/dag, dag 1-21 van een cyclus van 28 dagen). Behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie.

Het primaire eindpunt was PFS gedefinieerd van randomisatie tot aan progressie of overlijden, afhankelijk van wat eerst optrad; het eindpunt totale overleving kon niet worden bepaald. In totaal werden 614 patiënten gerandomiseerd: 307 patiënten naar lenalidomide en 307 patiënten naar placebo.

De studie werd gedeblindeerd na aanbevelingen van het data monitoring committee na het overschrijden van de drempel voor een vooraf geplande tussentijdse analyse van PFS. Na deblinding werden patiënten die een placebo kregen, niet overgeschakeld naar behandeling met lenalidomide voordat progressieve ziekte optrad. De lenalidomidegroep werd stopgezet als proactieve veiligheidsmaatregel nadat een verstoord evenwicht in de tweede primaire kwaadaardige tumoren werd waargenomen (zie rubriek 4.4).

De resultaten van PFS bij deblindering na een vooraf geplande tussentijdse analyse met een afkapdatum van 7 juli 2010 (31,4 maanden follow-up) toonden een 48% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden ten gunste van lenalidomide (HR = 0,52; 95% BI 0,41; 0,66; p <0,001). De mediane totale PFS was 40,1 maanden (95% BI 35,7; 42,4) in de lenalidomidegroep versus 22,8 maanden (95% BI 20,7; 27,4) in de placebogroep.

Het PFS-voordeel was beperkter in de subgroep patiënten met CR dan in de subgroep met patiënten die geen CR hadden bereikt.

De bijgewerkte PFS, met een afkapdatum van 1 februari 2016 (96,7 maanden follow-up) blijft een PFS-voordeel aantonen: HR = 0,57 (95% BI 0,47; 0,68; p < 0,001). De mediane totale PFS was 44,4 maanden (39,6; 52,0) in de lenalidomidegroep versus 23,8 maanden (95% BI 21,2; 27,3) in de placebogroep. Voor PFS2 bedroeg de waargenomen HR 0,80 (95% BI 0,66; 0,98; p = 0,026) voor lenalidomide versus placebo. De mediane totale PFS2 was 69,9 maanden (95% BI 58,1; 80,0) in de lenalidomidegroep versus 58,4 maanden (95% BI 51,1; 65,0) in de placebogroep. Voor OS bedroeg de waargenomen HR 0,90: (95% BI 0,72; 1,13; p = 0,355) voor lenalidomide versus placebo. De mediane totale overlevingsduur was 105,9 maanden (95% BI 88,8; NTB) in de lenalidomidegroep versus 88,1 maanden (95% BI 80,7; 108,4) in de placebogroep.

- Lenalidomide in combinatie met dexamethason bij patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie

De veiligheid en werkzaamheid van lenalidomide zijn geëvalueerd in een fase III, multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek met 3 behandelingsarmen (MM-020) bij patiënten die ten minste 65 jaar of ouder waren of, indien jonger dan 65 jaar oud, geen kandidaat waren voor stamceltransplantatie omdat zij weigerden stamceltransplantatie te ondergaan of omdat stamceltransplantatie niet beschikbaar was voor de patiënt in verband met kosten of om een andere reden. Het onderzoek (MM-020) vergeleek lenalidomide en dexamethason (Rd) toegediend gedurende 2 verschillende periodes (d.w.z. tot progressieve ziekte [Rd-groep] of gedurende maximaal achtien cycli van 28 dagen [72 weken, Rd18-groep]) met melfalan, prednison en thalidomide (MPT) gedurende maximaal twaalf cycli van 42 dagen (72 weken). Patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1) naar 1 van de 3 behandelingsgroepen. De patiënten werden bij randomisatie gestratificeerd op basis van leeftijd (≤ 75 jaar versus >75 jaar), ziektestadium (ISS-stadia I en II versus Stadium III) en land.

Patiënten in de Rd- en Rd18-groepen namen lenalidomide 25 mg eenmaal daags op dag 1 tot 21 van cycli van 28 dagen volgens protocol. Dexamethason 40 mg werd eenmaal daags toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus van 28 dagen. De aanvangsdosis en het aanvangsschema voor Rd en Rd18 werden aangepast op basis van leeftijd en nierfunctie (zie rubriek 4.2). Patiënten >75 jaar kregen een dosis dexamethason van 20 mg eenmaal per dag op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus van 28 dagen. Tijdens het onderzoek kregen alle patiënten profylactische anticoagulatie (heparine met laag moleculair gewicht, warfarine, heparine, laag gedoseerde aspirine).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in het onderzoek was progressievrije overleving (PFS). In totaal werden 1623 patiënten tot het onderzoek toegelaten, waarvan 535 patiënten naar Rd, 541 patiënten naar Rd18 en 547 patiënten naar MPT werden gerandomiseerd. De demografische en ziektegerelateerde uitgangswaarden van de patiënten waren evenwichtig gespreid over de 3 behandelingsgroepen. Over het algemeen bevonden de proefpersonen zich in een gevorderd ziektestadium: van de totale onderzoekspopulatie had 41% ISS-stadium III, 9% had ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CLCr] < 30 ml/min). De mediane leeftijd was 73 jaar in de 3 behandelingsgroepen.

In een geüpdatete analyse van PFS, PFS2 en OS worden met behulp van een cut-offdatum van 3 maart 2014, waar de mediane follow-up tijd voor alle overlevende patiënten 45,5 maanden was, de resultaten van het onderzoek gepresenteerd in Tabel 7:

Tabel 7. Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Door onderzoeker beoordeelde PFS – (maanden)			
Mediane ^a duur van PFS, maanden (95% BI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% BI] ^c ; p-waarde ^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 – (maanden)			
Mediane ^a PFS2-tijd, maanden (95% BI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% BI] ^c ; p-waarde ^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		
Totale overleving (OS) (maanden)			
Mediane ^a duur van OS, maanden (95% BI) ^b	58,9 (56,0; NTB)	56,7 (50,1; NTB)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% BI] ^c ; p-waarde ^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		
Follow-up (maanden)			
Mediaan ^f (min, max): alle patiënten	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloomrespons^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
ZGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Algemene respons: CR, ZGPR of PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duur van de respons – (maanden)^h			
Mediaan ^a (95% BI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyeloombetaling; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; d = lage dosis dexamethason; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalan; max = maximum; min = minimum; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving; P = prednison; PFS = progressievrije overleving; PR = partiële respons; R = lenalidomide; Rd = Rd toegediend tot aantonen van progressieve ziekte; Rd18 = Rd toegediend gedurende 18 cycli; SE = standaardfout; T = thalidomide; ZGPR = zeer goede partiële respons; vs. = versus.

^a De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-methode.

^b De 95% BI van de mediaan.

^c Gebaseerd op het Cox proportional hazards model waarin de hazardfuncties van de behandelingsgroepen worden vergeleken.

^d De p-waarde is gebaseerd op de niet-gelaagde log-rank-toets van de verschillen tussen de behandelingsgroepen op basis van de Kaplan-Meier-curve.

^e Oriënterend eindpunt (PFS2)

^f De mediaan is de univariate statistiek zonder correctie voor censurering.

^g Beste beoordeling van de beoordeelde respons tijdens de behandelingsfase van het onderzoek (voor definities van elke responscategorie, afkapdatum gegevens = 24 mei 2013).

^h afkapdatum 24 mei 2013)

- **Lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison gevolgd door onderhoudsbehandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie**

De veiligheid en werkzaamheid van lenalidomide werd beoordeeld in een fase III multicenter, gerandomiseerd dubbelblind uit drie groepen bestaand onderzoek (MM-015) bij patiënten die 65 jaar of ouder waren en een serumcreatinine van < 2,5 mg/dl hadden. In het onderzoek werd lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison (MPR) met of zonder lenalidomide-onderhoudstherapie tot ziekteprogressie vergeleken met die van melfalan en prednison gedurende maximaal 9 cycli. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar één van de 3 behandelingsgroepen.

Patiënten werden bij randomisatie op leeftijd gestratificeerd (≤ 75 vs. > 75 jaar) en ziektestadium (ISS; stadium I en II vs. stadium III).

Dit onderzoek onderzocht het gebruik van MPR als combinatietherapie (melfalan 0,18 mg/kg oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen; prednison 2 mg/kg oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen; en lenalidomide 10 mg/dag oraal op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen) als inductietherapie gedurende maximaal 9 cycli. Patiënten die de 9 cycli voltooiden of die niet in staat waren om de 9 cycli te voltooien omwille van intolerantie, schakelden over op een onderhoudstherapie die startte met 10 mg lenalidomide oraal op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen totdat ziekteprogressie optrad.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in dit onderzoek was progressievrije overleving (PFS). In totaal werden 459 patiënten tot het onderzoek toegelaten, waarvan 152 patiënten naar MPR+R, 153 patiënten naar MPR+p en 154 patiënten naar MPp+p gerandomiseerd werden. De demografische en ziektegerelateerde uitgangswaarden van de patiënten waren evenwichtig gespreid over de drie behandelingsgroepen; opmerkelijk: ongeveer 50% van de patiënten in elke behandelingsgroep bezat één van de volgende eigenschappen: ISS-stadium III, en creatinineklaring <60 ml/min. De mediane leeftijd was 71 jaar in de MPR+R-groep en MPR+p-groep en 72 jaar in de MPp+p-groep.

In een analyse van PFS, PFS2, OS worden, met behulp van een afkapdatum van april 2013 waar de mediane follow-up tijd voor alle overlevende patiënten 62,4 maanden was, de resultaten van het onderzoek gepresenteerd in Tabel 8.

Tabel 8. Samenvatting van de totale gegevens betreffende werkzaamheid

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Door onderzoeker beoordeelde PFS – (maanden)			
Mediane ^a PFS-tijd, maanden (95% BI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% BI], p-waarde			
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 – (maanden)^a			
Mediane ^a PFS2-tijd, maanden (95% BI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% BI], p-waarde			
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	
Totale overleving (maanden)			
Mediane ^a OS-tijd, maanden (95% BI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% BI], p-waarde			
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	
Follow-up (maanden)			
Mediaan (min, max): Alle patiënten	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Door onderzoeker beoordeelde myeloomrespons n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabiele ziekte (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respons niet evalueerbaar (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Door onderzoeker beoordeelde duur van respons (CR+PR) – (maanden)			
Mediaan ^a (95% BI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = hazard ratio; M = melfalan; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving; p = placebo; P = prednison;

PD = progressieve ziekte; PR = partiële respons; R = lenalidomide; SD = stabiele ziekte; ZGPR = zeer goede partiële respons.

^a De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-methode

^bPFS2 (een oriënterend eindpunt) werd voor alle patiënten (ITT) gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot start van 3e-lijns antimyeloombehandeling (AMT) of overlijden voor alle gerandomiseerde patiënten

Ondersteunend onderzoek naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

Een open-label, gerandomiseerd, multicenter, fase III-onderzoek (ECOG E4A03) werd uitgevoerd bij 445 patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom; 222 patiënten werden gerandomiseerd naar de arm met lenalidomide/dexamethason in lage dosering en 223 werden gerandomiseerd naar de arm met lenalidomide/dexamethason in standaarddosering. Patiënten gerandomiseerd naar de arm met lenalidomide/dexamethason in standaarddosering kregen lenalidomide 25 mg/dag, dag 1 tot 21 elke 28 dagen plus dexamethason 40 mg/dag op dag 1 tot 4, 9 tot 12 en 17 tot 20 elke 28 dagen gedurende de eerste vier cycli. Patiënten gerandomiseerd naar de arm met lenalidomide/dexamethason in lage dosering kregen lenalidomide 25 mg/dag, dag 1 tot 21 elke 28 dagen plus dexamethason in lage dosering 40 mg/dag op dag 1, 8, 15 en 22 elke 28 dagen. In de groep met lenalidomide/dexamethason in lage dosering ondergingen 20 patiënten (9,1%) ten minste één dosisonderbreking in vergelijking met 65 patiënten (29,3%) in de arm met lenalidomide/dexamethason in standaarddosering.

In een post-hoc analyse werd een lagere mortaliteit waargenomen in de arm met lenalidomide/dexamethason in lage dosering: 6,8% (15/220) in vergelijking met de arm met lenalidomide/dexamethason in standaarddosering: 19,3% (43/223) bij de patiëntenpopulatie met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom, met een mediane follow-up van 72,3 weken.

Bij een langere follow-up echter lijkt het verschil in totale overleving ten gunste van lenalidomide/dexamethason in lage dosering af te nemen.

Multipel myeloom met ten minste één eerdere behandeling

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide is geëvalueerd in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-onderzoeken met parallele groepen (MM-009 en MM-010) waarbij lenalidomide plus dexamethason vergeleken werd met alleen dexamethason bij patiënten met multipel myeloom die al eerder een behandeling hadden ondergaan. Van de 353 patiënten in de onderzoeken MM-009 en MM-010 die lenalidomide/dexamethason kregen, was 45,6% 65 jaar of ouder. Van de 704 patiënten die in de onderzoeken MM-009 en MM-010 zijn geëvalueerd, was 44,6% 65 jaar of ouder.

In beide onderzoeken namen de patiënten in de lenalidomide/dexamethason-groep (len/dex-groep) in elke cyclus van 28 dagen op dag 1 tot 21 eenmaal per dag oraal 25 mg lenalidomide en op dag 22 tot 28 eenmaal per dag een vergelijkbare placebocapsule. Patiënten in de placebo/dexamethason-groep (placebo/dex-groep) namen 1 placebocapsule op dag 1 tot 28 van elke cyclus van 28 dagen. Patiënten in beide behandelgroepen namen eenmaal per dag oraal 40 mg dexamethason op dag 1 tot 4, 9 tot 12 en 17 tot 20 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de eerste vier cycli van de behandeling. De dosis dexamethason werd na de eerste vier cycli van de behandeling verlaagd tot eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1 tot 4 van elke cyclus van 28 dagen. In beide onderzoeken werd de behandeling voortgezet tot progressie van de ziekte plaatsvond. In beide onderzoeken mocht de dosis worden aangepast op basis van klinische resultaten en laboratoriumuitslagen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide onderzoeken de tijd tot progressie (*Time To Progression, TTP*). In totaal werden 353 patiënten geëvalueerd in onderzoek MM-009, 177 in de len/dex-groep en 176 in de placebo/dex-groep, en in totaal werden 351 patiënten geëvalueerd in onderzoek MM-010, 176 in de len/dex-groep en 175 in de placebo/dex-groep.

In beide onderzoeken waren de demografische en ziektegerelateerde kenmerken in de uitgangssituatie voor de len/dex-groepen en de placebo/dex-groepen vergelijkbaar. Beide patiëntenpopulaties hadden een mediane leeftijd van 63 jaar en een vergelijkbare verhouding mannen en vrouwen. De *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* was vergelijkbaar voor beide groepen, net als het aantal en type eerdere behandelingen.

Vooraf geplande tussentijdse analyses van beide onderzoeken toonden aan dat len/dex statistisch significant beter was ($p < 0,00001$) dan alleen dexamethason voor het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, de TTP (mediane duur van follow-up 98,0 weken). De percentages met complete respons en totale respons waren in beide onderzoeken in de len/dex-arm ook significant hoger dan in de placebo/dex-arm. De resultaten van deze analyses leidden vervolgens in beide onderzoeken tot deblinderen, om de patiënten in de placebo/dex-groep ook in staat te stellen om een behandeling met de combinatie len/dex te krijgen.

Er is een uitgebreide follow-up-analyse van de werkzaamheid uitgevoerd met een mediane follow-up van 130,7 weken. Tabel 7 geeft een samenvatting van de resultaten van de follow-up werkzaamheidsanalyses – gepoolde onderzoeken MM-009 en MM-010.

In deze gepoolde uitgebreide follow-up-analyse bedroeg de mediane TTP 60,1 weken (95% BI: 44,3; 73,1) bij patiënten behandeld met len/dex (N = 353) versus 20,1 weken (95% BI: 17,7; 20,3) bij patiënten behandeld met placebo/dex (N = 351). De mediane progressievrije overleving was 48,1 weken (95% BI: 36,4; 62,1) bij patiënten behandeld met len/dex versus 20,0 weken (95% BI: 16,1; 20,1) bij patiënten behandeld met placebo/dex. De mediane duur van de behandeling was 44,0 weken (min.: 0,1, max.: 254,9) voor len/dex en 23,1 weken (min: 0,3, max: 238,1) voor placebo/dex. Percentages voor complete respons (CR), partiële respons (PR) en totale respons (CR+PR) blijven in de len/dex-arm significant hoger dan in de placebo/dex-arm in beide onderzoeken. De mediane totale overleving in de uitgebreide follow-up-analyse van de gepoolde onderzoeken is 164,3 weken (95% BI: 145,1; 192,6) bij patiënten behandeld met len/dex versus 136,4 weken (95% BI: 113,1; 161,7) bij patiënten behandeld met placebo/dex. Ondanks het feit dat 170 van de 351 patiënten die waren toegewezen aan placebo/dex na progressie van de ziekte of na het deblinderen van de onderzoeken lenalidomide kregen, toonde de gepoolde analyse van totale overleving een statistisch significant overlevingsvoordeel aan voor len/dex ten opzichte van placebo/dex (HR = 0,833, 95% BI = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabel 9. Samenvatting van de resultaten van de analyses van de werkzaamheid per afsluitingsdatum van de gegevens voor uitgebreide follow-up — gepoolde onderzoeken MM-009 en MM-010 (afsluitingen van de gegevens op respectievelijk 23 juli 2008 en 2 maart 2008)

Eindpunt	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tijd tot voorval			HR [95% BI], p-waarde^a
Tijd tot progressie Mediaan [95% BI], weken	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$
Progressievrije overleving Mediaan [95% BI], weken	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], $p < 0,001$
Totale overleving Mediaan [95% BI], weken Percentage voor 1-jaars totale overleving	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], $p = 0,045$
Responspercentage			Odds ratio [95% BI], p- waarde^b
Totale respons [n, %] Complete respons [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], $p < 0,001$ 6,08 [3,13; 11,80], $p < 0,001$

a: Tweezijdige log rank test waarbij overlevingscurves tussen behandelingsgroepen werden vergeleken.

b: Tweezijdige chi-kwadraat test, gecorrigeerd voor continuïteit.

Myelodysplastisch syndroom

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werd geëvalueerd bij patiënten met transfusie-afhankelijke anemie als gevolg van een laag of intermediair 1 risico myelodysplastisch syndroom geassocieerd met een 5q-deletie cytogenetische afwijking met of zonder extra cytogenetische afwijkingen in twee hoofdonderzoeken: een fase III-, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 3-armig onderzoek met twee doses orale lenalidomide (10 mg en 5 mg) versus placebo (MDS-004); en een fase II-, multicenter, eenarmig, open-label onderzoek met lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

De hieronder vermelde resultaten geven de intent-to-treat-populatie weer die werd bestudeerd in MDS-003 en MDS-004, waarbij de resultaten in de geïsoleerde del(5q) sub-populatie ook afzonderlijk worden weergegeven.

In onderzoek MDS-004, waarin 205 patiënten gelijkmatig werden gerandomiseerd naar lenalidomide 10 mg, 5 mg of placebo, bestond de primaire werkzaamheidsanalyse uit een vergelijking van de transfusie-onafhankelijke responspercentages in de lenalidomide-armen van 10 mg en 5 mg versus de placebo-arm (dubbelblinde fase 16 tot 52 weken en open-label tot een totaal van maximaal 156 weken). Bij patiënten waarbij er geen aanwijzing was van ten minste een lichte erytroïde respons na 16 weken moest de behandeling worden gestopt. Patiënten waarbij er een aanwijzing was van ten minste een lichte erytroïde respons konden de behandeling voortzetten tot erytroïde terugval, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die aanvankelijk placebo of 5 mg lenalidomide ontvingen en na 16 weken niet ten minste een lichte erytroïde respons bereikten, mochten van placebo overschakelen op 5 mg lenalidomide of doorgaan met de lenalidomidebehandeling in een hogere dosis (van 5 mg naar 10 mg).

In onderzoek MDS-003, waarin 148 patiënten lenalidomide kregen in een dosis van 10 mg, bestond de primaire werkzaamheidsanalyse uit een evaluatie van de werkzaamheid van behandelingen met lenalidomide voor het bereiken van hematopoëtische verbetering bij proefpersonen met een myelodysplastisch syndroom met laag of intermediair 1 risico.

Tabel 10. Samenvatting van werkzaamheidsresultaten – onderzoeken MDS-004 (dubbelblinde fase) en MDS-003, intent-to-treatpopulatie

Eindpunt	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusie-onafhankelijkheid (≥ 182 dagen) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Transfusie-onafhankelijkheid (≥ 56 dagen) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediane tijd tot transfusie-onafhankelijkheid (weken)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediane duur van transfusie-onafhankelijkheid (weken)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Mediane verhoging in Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Proefpersonen die werden behandeld met 10 mg lenalidomide gedurende 21 dagen van cycli van 28 dagen

^{††} Proefpersonen die werden behandeld met 5 mg lenalidomide gedurende 28 dagen van cycli van 28 dagen

* De meerderheid van de patiënten met placebo stopte met de dubbelblinde behandeling door het uitblijven van werkzaamheid na een behandeling van 16 weken alvorens door te gaan naar de open-labelfase

[#]In verband met een verhoging in Hgb van ≥ 1g/dl

[∞] Niet bereikt (d.w.z. de mediaan werd niet bereikt)

In MDS-004 bereikte een aanzienlijk groter deel van de patiënten met een myelodysplastisch syndroom het primaire eindpunt van transfusie-onafhankelijkheid (>182 dagen) met 10 mg lenalidomide in vergelijking met placebo (55,1% vs. 6,0%). Onder de 47 patiënten met een geïsoleerde del(5q) cytogenetische afwijking en behandeld met 10 mg lenalidomide, bereikten 27 patiënten (57,4%) onafhankelijkheid van transfusie van rode bloedcellen.

De mediane tijd tot transfusie-onafhankelijkheid in de arm met 10 mg lenalidomide bedroeg 4,6 weken. De mediane duur van transfusie-onafhankelijkheid werd in geen van de behandelingsarmen bereikt, maar zou 2 jaar moeten overschrijden voor de met lenalidomide behandelde proefpersonen. De mediane verhoging in hemoglobine (Hgb) ten opzichte van de uitgangssituatie in de arm met 10 mg bedroeg 6,4 g/dl.

Aanvullende eindpunten van het onderzoek omvatten cytogenetische respons (in de arm met 10 mg werden sterke en lichte cytogenetische responsen waargenomen bij respectievelijk 30,0% en 24,0% van de proefpersonen), beoordeling van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en progressie tot acute myeloïde leukemie. Resultaten van de cytogenetische respons en HRQoL kwamen overeen met de bevindingen van het primaire eindpunt en ten gunste van behandeling met lenalidomide in vergelijking met placebo.

In MDS-003 bereikte een groot aantal van de patiënten met een myelodysplastisch syndroom transfusie-onafhankelijkheid (>182 dagen) met 10 mg lenalidomide (58,1%). De mediane tijd tot transfusie-onafhankelijkheid bedroeg 4,1 weken. De mediane duur van transfusie-onafhankelijkheid bedroeg 114,4 weken. De mediane verhoging in hemoglobine (Hgb) was 5,6 g/dl. Sterke en lichte cytogenetische responsen werden waargenomen bij respectievelijk 40,9% en 30,7% van de proefpersonen.

Een groot aantal patiënten dat werd opgenomen in MDS-003 (72,9%) en MDS-004 (52,7%) had eerder erythroïde-stimulerende middelen ontvangen.

Mantelcellymfoom

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werden geëvalueerd bij patiënten met mantelcellymfoom in een fase II, multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek versus monotherapie naar keuze van de onderzoeker bij patiënten die refractair waren voor hun laatste regime of één tot drie keer recideverden (onderzoek MCL-002).

Patiënten die ten minste 18 jaar oud waren met histologisch bewezen mantelcellymfoom en een met CT meetbare ziekte, werden toegelaten. Patiënten moesten een adequate voorafgaande behandeling hebben gekregen met ten minste één voorafgaand, gecombineerd chemotherapieregime. Bovendien mochten patiënten niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en/of een transplantatie op het moment waarop ze in het onderzoek werden geïncludeerd. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar de groep met lenalidomide of de controlegroep. De behandeling naar keuze van de onderzoeker werd vóór randomisatie gekozen en bestond uit monotherapie met chloorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine of gemcitabine.

25 Mg lenalidomide werd eenmaal per dag oraal toegediend gedurende de eerste 21 dagen (D1 tot D21) van herhalende cycli van 28 dagen tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit. Patiënten met matige nierinsufficiëntie dienden een lagere aanvangsdosis van 10 mg lenalidomide per dag te krijgen met hetzelfde schema.

De demografische uitgangswaarden waren vergelijkbaar tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep. Beide patiëntenpopulaties hadden een mediane leeftijd van 68,5 jaar, waarbij de verhouding mannen tot vrouwen vergelijkbaar was. De ECOG prestatiestatus en het aantal voorafgaande therapieën waren vergelijkbaar tussen beide groepen.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in onderzoek MCL-002 was progressievrije overleving (PFS).

De werkzaamheidsresultaten voor de intent-to-treat (ITT) populatie werden beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) en worden in de onderstaande tabel gegeven.

Tabel 11. Samenvatting van werkzaamheidsresultaten – onderzoek MCL-002, intent-to-treat populatie

	Lenalidomidegroep N = 170	Controlegroep N = 84
PFS		
PFS, mediaan^a [95% BI]^b (weken)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sequentiële HR [95% BI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sequentiële log-rank-toets, p-waarde^c	0,004	
Respons^a, n (%)		
Complete respons (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Partiële respons (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabiele ziekte (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)

	Lenalidomidegroep N = 170	Controlegroep N = 84
Progressieve ziekte (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Niet uitgevoerd/Ontbreekt	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% BI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-waarde ^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% BI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-waarde ^e	0,043	
Duur van respons, mediaan^a [95% BI] (weken)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Algemene overleving		
HR [95% BI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-toets, p-waarde	0,520	

BI = betrouwbaarheidsinterval; CRR = compleet responspercentage; CR = complete respons; CRu = complete respons niet bevestigd; DMC = Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NVT = niet van toepassing; ORR = totaal responspercentage; PD = progressieve ziekte; PFS = progressievrije overleving; PR = partiële respons; SCT = stamceltransplantatie; SD = stabiele ziekte; SE = standaardfout.

^a De mediaan werd gebaseerd op de KM-schatting.

^b Het bereik werd berekend als de 95% BI's om de mediane tijd van overleving.

^c Het gemiddelde en de mediaan zijn de univariate statistieken zonder correctie voor censurering.

^d De stratificatievariabelen bestonden uit tijd van diagnose tot eerste dosis (< 3 jaar en ≥ 3 jaar), tijd van laatste voorafgaande systemische antilymfomtherapie tot eerste dosis (< 6 maanden en ≥ 6 maanden), voorafgaande SCT (ja of nee) en MIPI bij de uitgangssituatie (laag, medium en hoog risico).

^e De sequentiële test werd gebaseerd op een gewogen gemiddelde van een log-rang-toets statistiek met gebruikmaking van de niet-gestratificeerde log-rank-toets voor toename van de steekproefgrootte en de niet-gestratificeerde log-rang-toets van de primaire analyse. De afwegingen zijn gebaseerd op waargenomen voorvallen op het moment waarop de DMC voor de derde keer bijeenkwam en gebaseerd op het verschil tussen waargenomen en verwachte voorvallen op het moment van de primaire analyse. De geassocieerde sequentiële HR en het overeenstemmende 95% BI worden gegeven.

In onderzoek MCL-002 bij de ITT-populatie was er over het algemeen een schijnbare toename in overlijden binnen 20 weken in de lenalidomidegroep, 22/170 (13%) ten opzichte van 6/84 (7%) in de controlegroep. Bij patiënten met een hoge tumorlast ging het hierbij om 16/81 (20%) en 2/28 (7%) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met lenalidomide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lenalidomide heeft een asymmetrisch koolstofatoom en kan daarom voorkomen als de optisch actieve vormen S(-) en R(+). Lenalidomide wordt geproduceerd als racemisch mengsel. Lenalidomide is in het algemeen beter oplosbaar in organische oplosmiddelen, maar de oplosbaarheid ervan is het grootst in 0,1N HCl-buffer.

Absorptie

Lenalidomide wordt na orale toediening bij gezonde vrijwilligers, in nuchtere toestand, snel geabsorbeerd, waarbij maximale plasmaconcentraties voorkomen tussen 0,5 en 2 uur na toediening. Bij zowel patiënten als gezonde vrijwilligers nemen de maximale concentratie (C_{max}) en het gebied onder de concentratie-tijd-curve (*area-under-the-curve*, AUC) bij verhoging van de dosis evenredig toe. Meervoudige dosering leidt niet tot een duidelijke accumulatie van het geneesmiddel. De relatieve plasmablotstelling aan de S- en R-enantiomeren van lenalidomide bedraagt respectievelijk ongeveer 56% en 44%.

Gelijktijdige toediening met een maaltijd met een hoog vetgehalte en rijk aan calorieën vermindert bij gezonde vrijwilligers de mate van absorptie, resulterend in een verlaging van ongeveer 20% van het gebied onder de concentratie-versus-tijd-curve (AUC) en een verlaging van 50% van C_{max} in plasma. In de belangrijkste registratie-onderzoeken met multipel myeloom en myelodysplastisch syndroom waarin de werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werden vastgesteld, werd het geneesmiddel

echter toegediend zonder rekening te houden met voedselinname. Lenalidomide kan daarom zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Farmacokinetische populatieanalyses geven aan dat de orale absorptiesnelheid van lenalidomide vergelijkbaar is bij patiënten met MM, MDS en MCL.

Distributie

In vitro binding van (¹⁴C)-lenalidomide aan plasma-eiwitten was laag, met een gemiddelde binding aan plasma-eiwitten van respectievelijk 23% en 29% bij patiënten met multipel myeloom en bij gezonde vrijwilligers.

Lenalidomide is aanwezig in menselijk sperma (< 0,01% van de dosis) na toediening van 25 mg/dag en het geneesmiddel is 3 dagen na het stoppen met deze stof niet detecteerbaar in sperma van een gezonde proefpersoon (zie rubriek 4.4).

Biotransformatie en eliminatie

Resultaten van *in-vitro*-onderzoek naar het metabolisme bij de mens geven aan dat lenalidomide niet wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen, wat erop wijst dat toediening van lenalidomide samen met geneesmiddelen die cytochroom P450-enzymen remmen waarschijnlijk niet leidt tot metabolische geneesmiddelinteracties bij mensen. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat lenalidomide geen remmend effect heeft op CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A of UGT1A1. Daarom is het onwaarschijnlijk dat lenalidomide klinisch relevante geneesmiddelinteracties zal veroorzaken bij gelijktijdige toediening van substraten van deze enzymen.

In-vitro-onderzoeken geven aan dat lenalidomide geen substraat is van humaan 'breast cancer resistance protein' (BCRP), 'multidrug resistance protein' (MRP) transporters MRP1, MRP2 of MRP3, organische aniontransporters (OAT) OAT1 en OAT3, organische aniontransporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1), organische kationtransporters (OCT) OCT1 en OCT2, 'multidrug and toxin extrusion protein' (MATE) MATE1, en 'organic cation transporters novel' (OCTN) OCTN1 en OCTN2.

In-vitro-onderzoeken geven aan dat lenalidomide geen remmend effect heeft op humane galzoutexportpomp (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 en OCT2.

Lenalidomide wordt voor het merendeel via renale excretie uitgescheiden. Het aandeel van renale excretie in de totale klaring bedroeg bij personen met een normale nierfunctie 90%, terwijl 4% van de hoeveelheid lenalidomide werd uitgescheiden in de feces.

Lenalidomide wordt slecht gemetaboliseerd aangezien 82% van de dosis onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. Hydroxy-lenalidomide en N-acetyl-lenalidomide vertegenwoordigen respectievelijk 4,59% en 1,83% van de uitgescheiden dosis. De renale klaring van lenalidomide is hoger dan de glomerulaire filtratiesnelheid en daarom wordt lenalidomide ten minste enigszins actief uitgescheiden.

Bij doseringen van 5 tot 25 mg/dag is de halfwaardetijd in plasma bij gezonde vrijwilligers ongeveer 3 uur en varieert deze van 3 tot 5 uur bij patiënten met multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom of mantelcellymfoom.

Ouderen

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van lenalidomide bij ouderen te bepalen. In de farmacokinetische populatieanalyses werden patiënten opgenomen in de leeftijd van 39 tot 85 jaar en deze analyses geven aan dat leeftijd geen invloed heeft op de klaring van lenalidomide (blootstelling in plasma). Omdat oudere patiënten vaker een verminderde nierfunctie hebben, dient de dosis zorgvuldig te worden gekozen en is het verstandig om de nierfunctie te bewaken.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van lenalidomide werd bestudeerd bij patiënten met nierfunctiestoornis als gevolg van niet-maligne aandoeningen. In dit onderzoek werden twee methoden gebruikt voor het classificeren van de nierfunctie: de gedurende 24 uur in urine gemeten creatinineklaring en de met behulp van de Cockcroft-Gault formule geraamde creatinineklaring. De resultaten duiden erop dat wanneer de nierfunctie afneemt (< 50 ml/min), de totale klaring van lenalidomide evenredig afneemt, waardoor de AUC stijgt. De AUC werd ongeveer 2,5-, 4- en 5-voudig verhoogd bij proefpersonen met respectievelijk matige nierfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis en terminale nierinsufficiëntie in vergelijking met de groep waarin proefpersonen met normale nierfunctie en proefpersonen met milde nierfunctiestoornis werden gecombineerd. De halfwaardetijd van lenalidomide werd verhoogd van ongeveer 3,5 uur bij personen met een creatinineklaring > 50 ml/min tot meer dan 9 uur bij personen met een verminderde nierfunctie van < 50 ml/min. De verminderde nierfunctie veranderde de orale absorptie van lenalidomide echter niet. De C_{max} was ongeveer gelijk bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Ongeveer 30% van het geneesmiddel in het lichaam werd verwijderd tijdens een enkele 4 uur durende dialysesessie. Aanbevolen dosisaanpassingen voor patiënten met een verminderde nierfunctie zijn beschreven in rubriek 4.2.

Leverfunctiestoornis

In de farmacokinetische populatieanalyses werden patiënten opgenomen met een milde leverfunctiestoornis (N=16, totaal bilirubine >1 tot ≤1,5 x ULN of ASAT > ULN) en deze analyses geven aan dat een milde leverfunctiestoornis geen invloed heeft op de klaring van lenalidomide (blootstelling in plasma). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis.

Andere intrinsieke factoren

Farmacokinetische populatieanalyses geven aan dat lichaamsgewicht (33-135 kg), geslacht, ras en type van hematologische maligniteit (MM, MDS of MCL) geen klinisch relevant effect hebben op de klaring van lenalidomide bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is een embryofoetaal ontwikkelingsonderzoek uitgevoerd bij apen, waarbij lenalidomide werd toegediend in doses oplopend van 0,5 tot 4 mg/kg/dag. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat lenalidomide uitwendige misvormingen veroorzaakte, waaronder gesloten anus en misvormingen van boven- en onderextremiteten (gebogen, verkorte, misvormde, verkeerd geroteerde en/of ontbrekende delen van de extremiteten, oligo- en/of polydactylie) bij het nageslacht van vrouwtjesapen die de werkzame stof tijdens de zwangerschap kregen.

Diverse viscerale effecten (verkleuring, rode foci bij verschillende organen, kleine kleurloze massa boven de atrioventriculaire klep, kleine galblaas, misvormd diafragma) werden ook waargenomen bij enkele foetussen.

Lenalidomide is potentieel acuut toxisch; de minimale letale doses na orale toediening bedroegen > 2.000 mg/kg/dag bij knaagdieren. Herhaalde orale toediening van 75, 150 en 300 mg/kg/dag aan ratten gedurende maximaal 26 weken resulteerde bij alle drie doseringen in een reversibele, behandeling-gerelateerde verhoging van de mineralisatie van het nierbekken, die het duidelijkst was bij vrouwtjesratten. De dosis waarbij geen bijwerkingen optraden (*No Observed Adverse Effect Level*, *NOAEL-waarde*), werd geacht lager te zijn dan 75 mg/kg/dag en is op basis van de AUC ongeveer 25 maal hoger dan de dagelijkse blootstelling bij de mens. Herhaalde orale toediening van 4 en 6 mg/kg/dag aan apen gedurende maximaal 20 weken leidde tot mortaliteit en significante toxiciteit (duidelijk gewichtsverlies, verminderde aantallen rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes, hemorragie van meerdere organen, ontsteking van het maagdarmkanaal, lymfoïde atrofie en beenmergatrofie). Herhaalde orale toediening van 1 en 2 mg/kg/dag aan apen gedurende maximaal 1 jaar resulteerde in reversibele veranderingen in de cellulariteit van het beenmerg, een lichte afname in de verhouding myeloïde/erytroïde cellen en thymusatrofie. Lichte afname van het aantal witte bloedcellen werd waargenomen bij 1 mg/kg/dag, wat - gebaseerd op vergelijkingen van AUC-waarden - ongeveer overeenkomt met de zelfde humane dosis.

In vitro (mutaties in bacteriën, humane lymfocyten, muislymfoom-test, transformatie van embryocellen van Syrische hamsters) en *in vivo* (micronucleus-test bij ratten) mutageniciteitsonderzoeken vertoonden geen geneesmiddelgerelateerde effecten op genniveau of op chromosomaal niveau. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met lenalidomide.

Onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit zijn voorheen uitgevoerd met konijnen. In deze onderzoeken kregen konijnen 3, 10 en 20 mg/kg/dag oraal toegediend. Afwezigheid van de middenkwab van de long werd waargenomen bij 10 en 20 mg/kg/dag en was dosisafhankelijk, en veranderde ligging van de nieren werd waargenomen bij 20 mg/kg/dag. Hoewel deze werden waargenomen bij matернаal toxische doses, kunnen ze toe te schrijven zijn aan een direct effect. Veranderingen van de weke delen en het skelet van de foetussen werden ook waargenomen bij 10 en 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

Capsulewand

Revlimid 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)
Geel ijzeroxide (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)

Revlimid 7,5 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Revlimid 15 mg harde capsules

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC)/polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminiumfolie met 7 harde capsules.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg harde capsules

Verpakkingsgrootte van 7 of 21 capsules. Mogelijk zijn niet alle genoemde verpakkingsgrootten beschikbaar.

Revlimid 7,5 mg/ 20 mg/ 25 mg harde capsules

Verpakkingsgrootte van 21 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen verwijderen en andere instructies

De capsules mogen niet worden geopend of geplet. Als er poeder van lenalidomide in aanraking komt met de huid, moet de huid onmiddellijk en grondig worden gewassen met water en zeep. Als lenalidomide in aanraking komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig worden gespoeld met water.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden ingeleverd bij de apotheek opdat het op veilige wijze wordt afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Revlimid 2,5 mg harde capsules

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg harde capsules

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg harde capsules

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg harde capsules

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg harde capsules

EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg harde capsules
EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg harde capsules
EU/1/07/391/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2007
Datum van laatste verlenging: 16 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

1. De vergunninghouder zal de details van een gecontroleerd distributiesysteem afstemmen met de nationale bevoegde autoriteiten en moet een dergelijk programma nationaal implementeren om te garanderen dat:
 - vóór het op de markt brengen alle artsen die van plan zijn Revlimid voor te schrijven en alle apothekers die Revlimid mogen afleveren, een *direct healthcare professional communication* ontvangen zoals hieronder beschreven.
 - voorafgaand aan het voorschrijven (en voorafgaand aan de aflevering, waar van toepassing en met instemming van de nationale bevoegde autoriteit) alle beroepsbeoefenaren die van plan zijn Revlimid voor te schrijven (en af te leveren) een informatiepakket voor artsen met de volgende inhoud hebben ontvangen:
 - Informatiepakket voor beroepsbeoefenaren
 - Informatiebrochure voor patiënten
 - Patiëntenkaarten
 - Samenvatting van de productkenmerken (*summary of product characteristics, SmPC*) en bijsluiters en etikettering.
2. De vergunninghouder zal een programma ter voorkoming van zwangerschap (*Pregnancy Prevention Program, PPP*) in elke lidstaat implementeren. De details van het PPP moeten worden afgestemd met de nationale bevoegde autoriteiten in elke lidstaat en worden geïnstalleerd voordat het product op de markt wordt gebracht.
3. De vergunninghouder moet de definitieve tekst van de *Direct Healthcare Professional Communication* en de inhoud van het informatiepakket voor artsen met de nationale bevoegde autoriteit in iedere lidstaat afstemmen en garanderen dat het materiaal de hieronder beschreven hoofdelementen bevat.
4. De vergunninghouder moet instemmen met de implementatie van het patiëntenkaartsysteem in elke lidstaat.
5. De vergunninghouder moet ook het volgende afstemmen met elke lidstaat voordat het product op de markt wordt gebracht:
 - De bijzonderheden van de implementatie van het MDS post-autorisatie veiligheidsonderzoek (MDS PASS)
 - Het vaststellen van nationale maatregelen om de effectiviteit van en de compliance met het PPP te beoordelen.

Op te nemen hoofdelementen

Direct Healthcare Professional Communication

De *Direct Healthcare Professional Communication* zal uit twee delen bestaan:

- Een basistekst die door het CHMP is goedgekeurd.
- Nationale specifieke eisen die met de nationale bevoegde autoriteit zijn afgestemd:
 - Met betrekking tot de distributie van het product
 - Om te garanderen dat alle adequate maatregelen uitgevoerd zijn voordat Revlimid wordt afgeleverd

Het informatiepakket voor beroepsbeoefenaren

Het informatiepakket voor beroepsbeoefenaren zal de volgende elementen bevatten:

- Korte achtergrondinformatie over lenalidomide en de toegelaten indicatie
- Dosering

- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden vanwege de teratogeniciteit van lenalidomide bij dieren en het verwachte teratogene effect van lenalidomide bij de mens, waaronder een samenvatting van de resultaten van onderzoek CC-5013-TOX-004
- Verplichtingen van de professionele zorgverlener met betrekking tot het voorschrijven van Revlimid
 - De noodzaak van uitgebreid advies aan en counseling voor patiënten
 - De patiënten dienen in staat te zijn aan de eisen voor het veilig gebruik van Revlimid te voldoen
 - De noodzaak patiënten te voorzien van een adequate informatiebrochure voor patiënten en een patiëntenkaart
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid die voor alle patiënten relevant zijn
 - Beschrijving en behandeling van neutropenie en trombocytopenie, met inbegrip van incidentiecijfers uit klinische onderzoeken
 - Beschrijving en behandeling van cutane reacties
 - Beschrijving en behandeling van overgevoeligheid en angio-oedeem
 - Beschrijving en behandeling van een trombo-embolisch risico, met inbegrip van incidentiecijfers uit klinische onderzoeken en post-marketingervaring
 - Beschrijving en behandeling van leverstoornissen
 - Gebruik bij patiënten met nierfalen
 - Verwijderen van ongebruikt geneesmiddel
 - Lokale landspecifieke regelingen voor het afleveren van Revlimid volgens voorschrift
 - Beschrijving van het risico op tumor flare reactie bij patiënten met MCL
 - Uitleg van het risico op neuropathie bij langdurig gebruik
 - Beschrijving van het risico op progressie tot AML bij patiënten met MDS inclusief incidentiepercentages uit klinische trials
 - Beschrijving van risico op SPM
- Beschrijving van het PPP en indeling van patiënten in categorieën op basis van geslacht en mogelijkheid van zwangerschap
 - Algoritme voor implementatie van het PPP
 - Definitie van ‘vrouwen die zwanger kunnen worden’ en acties die de arts dient te ondernemen bij onzekerheid
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - Beschrijving van het PPP
 - De noodzaak van adequate anticonceptie (zelfs als de menstruatie bij een vrouw uitblijft) en definitie van adequate anticonceptie
 - Schema voor zwangerschapstesten
 - Adviezen voor geschikte tests
 - Vóór het begin van de behandeling
 - Tijdens de behandeling afhankelijk van de anticonceptiemethode
 - Na het einde van de behandeling
 - De noodzaak om onmiddellijk met Revlimid te stoppen bij verdenking van zwangerschap
 - De noodzaak om de behandelend arts onmiddellijk in te lichten bij verdenking van zwangerschap
- Adviezen met betrekking tot de veiligheid voor mannen
 - De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
 - De noodzaak om condooms te gebruiken als de seksuele partner een vrouw is die zwanger is of zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptiva gebruikt (zelfs als de man vasectomie ondergaan heeft)
 - Tijdens de behandeling met Revlimid
 - Gedurende één week na de laatste dosis.
 - De man dient onmiddellijk de behandelend arts in te lichten als zijn partner zwanger wordt terwijl hij Revlimid neemt of kort nadat hij gestopt is met het innemen van Revlimid
- Eisen in geval van zwangerschap
 - Instructies om onmiddellijk met Revlimid te stoppen bij verdenking van zwangerschap

- Noodzaak voor beoordeling en advies door te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd of ervaren is in teratologie en de diagnose daarvan
- Lokale contactgegevens voor het melden van iedere verdenking van zwangerschap
- Formulier voor het melden van zwangerschap
- Checklist voor artsen om te garanderen dat patiënten afhankelijk van hun geslacht en de mogelijkheid om zwanger te worden de adequate counseling ontvangen voor wat betreft de behandeling, anticonceptiemethoden en voorkoming van zwangerschap
- Bijzonderheden van de MDS PASS waarin wordt benadrukt dat beroepsbeoefenaren vóór het voorschrijven van Revlimid MDS-patiënten moeten opnemen in de PASS
- Formulieren voor het melden van bijwerkingen

Informatiebrochures voor patiënten

Er dienen drie typen van informatiebrochures voor patiënten beschikbaar te zijn:

- Brochure voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en hun partners
- Brochure voor vrouwelijke patiënten die niet zwanger kunnen worden
- Brochure voor mannelijke patiënten

Alle brochures voor patiënten dienen de volgende elementen te bevatten:

- Dat lenalidomide teratogeen is bij dieren en dat wordt verwacht dat het teratogeen is bij de mens
- Dat Revlimid neutropenie en trombocytopenie kan veroorzaken en het noodzakelijk is regelmatig bloedonderzoeken te ondergaan
- Dat Revlimid veneuze en arteriële trombo-embolie kan veroorzaken
- Beschrijving van de patiëntenkaart en de noodzaak daarvan
- Verwijderen van ongebruikt geneesmiddel
- Richtlijnen over het hanteren van lenalidomide voor patiënten, zorgverleners en familieleden
- Nationale of andere geldende specifieke regelingen voor het afleveren van Revlimid volgens voorschrift
- Dat de patiënt Revlimid aan niemand anders mag geven
- Dat de patiënt geen bloeddonor mag zijn
- Dat de patiënt zijn/haar arts over alle bijwerkingen dient in te lichten
- Dat er een onderzoek wordt uitgevoerd voor het verzamelen van informatie over de veiligheid van het geneesmiddel en voor het bewaken van het passende gebruik; en dat MDS-patiënten vóór aanvang van de behandeling met Revlimid in het onderzoek moeten worden opgenomen

De volgende informatie dient ook in de desbetreffende brochure opgenomen te zijn:

Brochure voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden

- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
- Beschrijving van het PPP
- De noodzaak van adequate anticonceptie en definitie van adequate anticonceptie
- Schema voor zwangerschapstesten
 - Vóór het begin van de behandeling
 - Tijdens de behandeling om de vier weken behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie
 - Na het einde van de behandeling
- De noodzaak om onmiddellijk met Revlimid te stoppen bij verdenking van zwangerschap
- De noodzaak om onmiddellijk contact op te nemen met de arts bij verdenking van zwangerschap

Brochure voor mannelijke patiënten

- De noodzaak om foetale blootstelling te vermijden
- De noodzaak om condooms te gebruiken als de seksuele partner een vrouw is die zwanger is of zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptiva gebruikt (zelfs als de man vasectomie ondergaan heeft)
 - Tijdens de behandeling met Revlimid

- Gedurende één week na de laatste dosis
- Dat de man onmiddellijk de behandelend arts dient in te lichten als zijn partner zwanger wordt

Patiëntenkaart

De patiëntenkaart zal de volgende elementen bevatten:

- Verificatie dat adequate counseling heeft plaatsgevonden
- Documentatie met betrekking tot de mogelijkheid van zwangerschap
- Gegevens en onderzoeksresultaten met betrekking tot zwangerschapstests

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Een post-autorisatie, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom (MDS) die worden behandeld met lenalidomide voor het verzamelen van veiligheidsgegevens over het gebruik van lenalidomide bij patiënten met MDS en het bewaken van off-label gebruik.	Jaarlijkse veiligheids-updates met PSUR's Eindrapport van onderzoeksresultaten: 31 december 2022
Een post-autorisatie, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (NDMM), die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die worden behandeld met lenalidomide voor het verzamelen van veiligheidsgegevens over het gebruik van lenalidomide bij patiënten met NDMM.	Jaarlijkse veiligheidsupdates met PSUR's Eindverslag van de onderzoeksresultaten: 01 december 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 2,5 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 2,5 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 harde capsules
21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 2,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 2,5 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 5 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 5 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 harde capsules
21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 5 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 7,5 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 7,5 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 7,5 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 10 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 10 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 of 21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

≤2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 10 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 15 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 15 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 of 21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 15 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 20 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 20 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 20 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 25 mg harde capsules
lenalidomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 25 mg lenalidomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Er wordt verwacht dat lenalidomide schadelijk is voor een ongeboren kind.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Lever ongebruikt geneesmiddel in bij de apotheek.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/391/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Revlimid 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Revlimid 25 mg harde capsules
lenalidomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Revlimid 2,5 mg harde capsules
Revlimid 5 mg harde capsules
Revlimid 7,5 mg harde capsules
Revlimid 10 mg harde capsules
Revlimid 15 mg harde capsules
Revlimid 20 mg harde capsules
Revlimid 25 mg harde capsules

lenalidomide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- **Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.**
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Revlimid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Revlimid en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Revlimid

Revlimid bevat de werkzame stof 'lenalidomide'. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die van invloed zijn op hoe uw afweersysteem werkt.

Waarvoor wordt Revlimid gebruikt

Revlimid wordt bij volwassenen gebruikt voor:

1. Multipel myeloom
2. Myelodysplastisch syndroom (MDS)
3. Mantelcellymfoom (MCL)

Multipel myeloom

Multipel myeloom is een type kanker dat een bepaald type witte bloedcel, de plasmacel, aantast. Deze cellen hopen zich op in het beenmerg en delen zich, en worden ze oncontroleerbaar. Dit kan de botten en nieren beschadigen.

Multipel myeloom is gewoonlijk ongeneeslijk. De klachten en symptomen kunnen echter aanzienlijk worden verminderd of ze kunnen gedurende enige tijd verdwijnen. Dit wordt een 'respons' genoemd.

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom – bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan

Bij deze indicatie wordt enkel Revlimid gebruikt als onderhoudsbehandeling nadat de patiënt voldoende is hersteld na de beenmergtransplantatie.

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom – bij patiënten die geen beenmergtransplantatie kunnen ondergaan

Revlimid wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt:

- een anti-ontstekingsgeneesmiddel met de naam ‘dexamethason’
- een chemotherapeutisch middel met de naam ‘melfalan’ en
- een immunosuppressivum met de naam ‘prednison’.

U neemt deze andere geneesmiddelen in bij het begin van de behandeling en vervolgens neemt u enkel Revlimid in.

Als u 75 jaar of ouder bent of matige tot ernstige nierproblemen heeft, zal uw arts u zorgvuldig controleren voordat de behandeling wordt gestart.

Multipel myeloom – bij patiënten die al eerder zijn behandeld

Revlimid wordt samen met een anti-ontstekingsgeneesmiddel met de naam ‘dexamethason’ ingenomen.

Revlimid kan het verergeren van de klachten en symptomen van multipel myeloom stoppen. Het is ook aangetoond dat Revlimid het opnieuw optreden van multipel myeloom na de behandeling vertraagt.

Myelodysplastisch syndroom

MDS is een verzamelnaam voor veel verschillende bloed- en beenmergziekten. De bloedcellen worden abnormaal en functioneren niet goed. Patiënten kunnen allerlei verschillende klachten en verschijnselen ondervinden, waaronder een laag aantal rode bloedcellen (anemie), de noodzaak van een bloedtransfusie en een risico op infectie.

Revlimid alleen wordt gebruikt voor het behandelen van volwassen patiënten bij wie een MDS is gediagnosticeerd, wanneer alle volgende situaties van toepassing zijn:

- u heeft regelmatig bloedtransfusies nodig voor het behandelen van lage aantallen rode bloedcellen (‘transfusie-afhankelijke anemie’)
- u heeft afwijkende cellen in het beenmerg die een ‘geïsoleerde 5q-deletie cytogenetische afwijking’ wordt genoemd. Dit betekent dat uw lichaam niet voldoende gezonde bloedcellen aanmaakt
- eerder zijn andere behandelingen toegepast, of andere behandelingen zijn niet geschikt of werken niet goed genoeg.

Revlimid kan het aantal gezonde rode bloedcellen dat het lichaam aanmaakt, doen toenemen door het aantal abnormale cellen te verminderen:

- hierdoor kan het aantal noodzakelijk bloedtransfusies worden verminderd. Het is mogelijk dat er geen transfusies meer nodig zijn.

Mantelcellymfoom

MCL is een kanker van een onderdeel van het immuunsysteem (het lymfeweefsel). Het tast een type witte bloedcel aan, die B-lymfocyten of B-cellen worden genoemd. MCL is een ziekte waarbij B-cellen op een ongecontroleerde manier groeien en zich ophopen in het lymfeweefsel, beenmerg of bloed.

Revlimid alleen wordt gebruikt voor het behandelen van volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met andere geneesmiddelen.

Hoe werkt Revlimid?

Revlimid werkt door het afweersysteem van het lichaam te beïnvloeden en de kanker rechtstreeks aan te vallen. Het werkt op een aantal verschillende manieren:

- door het stoppen van de ontwikkeling van kankercellen
- door het stoppen van de groei van bloedvaten in de kanker
- door het stimuleren van een deel van het afweersysteem om de kankercellen aan te vallen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent zwanger, denkt dat u misschien zwanger bent of u bent van plan zwanger te worden, **omdat wordt verwacht dat Revlimid schadelijk is voor het ongeboren kind** (zie rubriek 2, 'Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen').
- U kunt zwanger worden, tenzij u alle noodzakelijke maatregelen neemt om te voorkomen dat u zwanger wordt (zie rubriek 2, 'Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen'). Als u zwanger kunt worden, zal uw arts elke keer dat hij/zij dit geneesmiddel voorschrijft, noteren dat de noodzakelijke maatregelen zijn genomen en u dit ook bevestigen.
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, raadpleeg dan uw arts.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, neem Revlimid dan niet in. Neem in geval van twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:

- u in het verleden bloedstolsels heeft gehad – u heeft tijdens de behandeling een verhoogd risico op het ontwikkelen van bloedstolsels in de aderen en slagaderen
- u verschijnselen van een infectie heeft, zoals hoesten of koorts
- u een virusinfectie heeft of ooit heeft gehad, met name hepatitis B-infectie, herpes zoster (gordelroos), HIV. Neem bij twijfel contact op met uw arts. Bij patiënten die het virus dragen kan het virus door behandeling met Revlimid opnieuw actief worden, waardoor de infectie kan terugkomen. Uw arts dient te controleren of u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad
- u nierproblemen heeft – het kan zijn dat uw arts uw dosis Revlimid moet aanpassen
- u een hartaanval heeft gehad, ooit een bloedstolsel heeft gehad, of als u rookt, hoge bloeddruk heeft of een hoge cholesterolspiegel heeft;
- u een allergische reactie heeft gehad tijdens het innemen van thalidomide (een ander geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom) zoals uitslag, jeuk, zwelling, duizeligheid of problemen met ademen;
- u in het verleden een combinatie van twee of meer van de volgende symptomen heeft gehad: uitslag in het gezicht of verspreide uitslag, rode huid, hoge koorts, griepachtige symptomen, vergrote lymfeklieren (tekenen van een ernstige huidreactie die DRESS wordt genoemd (oftewel geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen').

Als één van deze situaties op u van toepassing is, vertel dat dan uw arts voordat u met de behandeling begint.

Als u MDS heeft, is het risico groter dat u een ernstiger aandoening krijgt die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Bovendien is het niet bekend welke invloed Revlimid heeft op de kans dat u AML krijgt. Uw arts kan daarom tests doen om te controleren op tekenen die de waarschijnlijkheid kunnen voorspellen dat u AML krijgt tijdens uw behandeling met Revlimid.

Testen en onderzoeken

Vóór en tijdens de behandeling met Revlimid zult u regelmatig bloedonderzoeken ondergaan, omdat Revlimid een daling kan veroorzaken van de aantallen bloedcellen die helpen bij het bestrijden van infecties (witte bloedcellen) en het stollen van het bloed (bloedplaatjes). Uw arts zal u vragen een bloedonderzoek te ondergaan:

- vóór de behandeling
- in de eerste 8 weken van de behandeling: elke week
- daarna: ten minste elke maand.

Voor patiënten met MCL die Revlimid nemen

Uw arts zal u vragen om een bloedtest te ondergaan.

- vóór de behandeling
- elke week in de eerste 8 weken (2 cycli) van de behandeling: elke week
- vervolgens elke 2 weken in cycli 3 en 4 (zie rubriek 3 'Behandelcyclus' voor meer informatie)
- hierna zal het gebeuren bij aanvang van elke cyclus en
- ten minste elke maand

Het kan zijn dat uw arts controleert of u een hoge totale hoeveelheid tumor heeft in het hele lichaam, inclusief uw beenmerg. Dit zou kunnen leiden tot een aandoening waarbij de tumoren worden afgebroken en ongewone hoeveelheden chemische stoffen in het bloed terechtkomen. Dit kan leiden tot nierfalen (deze aandoening wordt 'tumorlyssyndroom' genoemd).

Het kan zijn dat uw arts u controleert op veranderingen in uw huid zoals rode vlekken of huiduitslag.

Uw arts kan uw dosis Revlimid aanpassen of uw behandeling stoppen op basis van de resultaten van uw bloedonderzoeken en van uw algehele conditie. Als u nieuw gediagnosticeerd bent, kan het zijn dat uw arts uw behandeling ook bepaalt op basis van uw leeftijd en andere ziekten die u mogelijk al heeft.

Bloeddonatie

U mag tijdens de behandeling en gedurende 1 week na het einde van de behandeling geen bloeddonor zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Revlimid wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Oudere personen en personen met nierproblemen

Als u 75 jaar of ouder bent of matige tot ernstige nierproblemen heeft, zal uw arts u zorgvuldig controleren alvorens de behandeling op te starten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Revlimid nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit is omdat Revlimid de wijze waarop sommige geneesmiddelen werken kan beïnvloeden. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de wijze waarop Revlimid werkt beïnvloeden.

Informeer uw arts of verpleegkundige met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van zwangerschap zoals orale anticonceptiva, omdat zij mogelijk niet meer werken
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor hartproblemen - zoals digoxine
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het verdunnen van het bloed - zoals warfarine.

Zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie – informatie voor vrouwen en mannen

Zwangerschap

Voor vrouwen die Revlimid innemen

- U mag Revlimid niet innemen als u zwanger bent, omdat wordt verwacht dat het schadelijk is voor een ongeboren baby.
- U mag niet zwanger worden wanneer u Revlimid gebruikt. Daarom moet u effectieve anticonceptiemethoden (om zwangerschap te voorkomen) gebruiken als u zwanger kunt worden (zie ‘Anticonceptie’ hieronder).
- Als u toch zwanger wordt tijdens uw behandeling met Revlimid, moet u stoppen met de behandeling en onmiddellijk uw arts inlichten.

Voor mannen die Revlimid innemen

- Als uw partner zwanger wordt in de periode dat u Revlimid gebruikt, dient u onmiddellijk uw arts in te lichten. Het wordt aanbevolen dat uw partner een arts raadpleegt.
- U moet ook effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (zie ‘Anticonceptie’ hieronder).

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven wanneer u Revlimid inneemt, omdat niet bekend is of Revlimid in de moedermelk terecht komt.

Anticonceptie

Voor vrouwen die Revlimid nemen

Vraag voordat u met de behandeling begint, aan uw arts of u zwanger kunt worden, zelfs als u denkt dat dit onwaarschijnlijk is.

Als u zwanger kunt worden

- Er zullen bij u zwangerschapstesten worden afgenomen onder toezicht van uw arts (vóór elke behandeling, om de 4 weken tijdens de behandeling en 4 weken na afloop van de behandeling), behalve indien bevestigd is dat de eileiders onderbroken en afgedicht zijn zodat eicellen niet in staat zijn om de baarmoeder te bereiken (tubaire sterilisatie)

EN

- U moet effectieve anticonceptiemethoden gebruiken gedurende 4 weken vóór aanvang van de behandeling, tijdens de behandeling en tot 4 weken na afloop van de behandeling. Uw arts zal u advies geven over de geschikte anticonceptiemethoden.

Voor mannen die Revlimid gebruiken

Revlimid komt in menselijk zaad terecht. Als uw vrouwelijke partner zwanger is of zwanger kan worden en zij geen effectieve anticonceptiemethoden toepast, moet u condooms gebruiken tijdens de behandeling en 1 week na afloop van de behandeling, zelfs wanneer u een vasectomie hebt ondergaan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschappen, wanneer u zich duizelig, vermoeid, slaperig of draaiërig voelt of verminderd zicht ervaart na inname van Revlimid.

Revlimid bevat lactose

Revlimid bevat lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Revlimid moet aan u worden gegeven door medisch personeel met ervaring in het behandelen van multipel myeloom, MDS of MCL.

- Bij gebruik van Revlimid voor de behandeling van multipel myeloom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een beenmergtransplantatie of die eerder andere behandelingen hebben ondergaan, wordt het ingenomen met andere geneesmiddelen (zie rubriek 1 ‘Waarvoor wordt dit middel gebruikt?’).

- Bij gebruik van Revlimid voor de behandeling van multipel myeloom bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan of voor de behandeling van patiënten met MDS of MCL, wordt het alleen ingenomen.

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u dit geneesmiddel inneemt in combinatie met andere geneesmiddelen, raadpleeg dan de bijsluiters van die geneesmiddelen voor meer informatie over hun gebruik en effecten.

Behandelcyclus

Revlimid wordt op bepaalde dagen over een periode van 4 weken (28 dagen) ingenomen.

- Elke 28 dagen noemt met een ‘behandelcyclus’.
- Afhankelijk van de dag in de cyclus neemt u één of meer van de geneesmiddelen in. Op sommige dagen neemt u echter geen enkel geneesmiddel in.
- Na afloop van elke cyclus van 28 dagen start u een nieuwe ‘cyclus’ gedurende de volgende 28 dagen.

Hoeveel wordt van Revlimid ingenomen?

Voordat u met de behandeling start, zal uw arts u vertellen:

- hoeveel Revlimid u moet innemen
- hoeveel van de andere geneesmiddelen u moet innemen in combinatie met Revlimid, indien van toepassing,
- op welke dagen van uw behandelcyclus u elk geneesmiddel moet innemen.

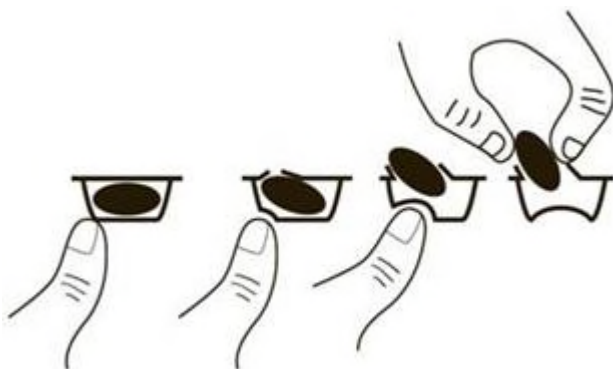
Hoe en wanneer wordt Revlimid ingenomen?

- Slik de capsules in hun geheel door, het liefst met water.
- U mag de capsules niet breken, openen of erop kauwen. Wanneer poeder van een gebroken Revlimid-capsule in aanraking komt met de huid, de huid onmiddellijk en grondig wassen met zeep en water.
- U kunt de capsules met of zonder voedsel innemen.
- U moet Revlimid op de geplande dagen op ongeveer hetzelfde tijdstip innemen.

Dit geneesmiddel innemen

Om de capsule uit de blisterverpakking te verwijderen:

- druk slechts op één uiteinde van de capsule om deze door de folie te drukken
- oefen geen druk uit op het midden van de capsule, aangezien deze hierdoor kan breken.



Duur van de behandeling met Revlimid

Revlimid wordt in behandelcycli ingenomen, waarbij elke cyclus 28 dagen duurt (zie hierboven, ‘Behandelcyclus’). U moet doorgaan met de behandelcycli tot uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Revlimid heeft ingenomen dan u was voorgeschreven, licht dan onmiddellijk uw arts in.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten Revlimid op het gebruikelijke tijdstip in te nemen en

- er is sindsdien minder dan 12 uur verstreken - neem uw capsule onmiddellijk in.
- er is sindsdien meer dan 12 uur verstreken - neem uw capsule niet meer in. Neem uw volgende capsule de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen die bij meer dan 1 op de 10 personen kunnen optreden (zeer vaak)

Revlimid kan het aantal witte bloedcellen die infecties tegengaan en ook de bloedcellen die een rol spelen bij het stollen van het bloed (bloedplaatjes) verminderen, waardoor bloedingsstoornissen kunnen ontstaan, zoals neusbloedingen en bloeduitstortingen. Revlimid kan ook de vorming van bloedpropjes in de aderen (trombose) veroorzaken.

Daarom moet u **onmiddellijk uw arts inlichten** als één van de volgende verschijnselen optreedt:

- koorts, rillingen, zere keel, hoesten, mondzweertjes of wat voor andere verschijnselen van een infectie dan ook waaronder in de bloedstroom (sepsis)
- bloeding of blauwe plek zonder dat u zich bezeerd heeft
- pijn op de borst of in uw benen
- kortademigheid

Andere bijwerkingen

Het is belangrijk om op te merken dat een klein aantal patiënten bijkomende soorten kanker kan ontwikkelen, en dit risico is mogelijk hoger bij de behandeling met Revlimid. Daarom moet uw arts zorgvuldig de voordelen en risico's tegen elkaar afwegen wanneer Revlimid aan u wordt voorgeschreven.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):

- Een afname van het aantal rode bloedcellen die bloedarmoede kunnen veroorzaken, met als gevolg vermoeidheid en zwakte
- Verstopping, diarree, misselijkheid, roodheid van de huid, huiduitslag, braken, spierkrampen, spierpijn, botpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid, algemene zwelling inclusief zwelling van uw armen en benen
- Koorts- en griepachtige symptomen inclusief koorts, spierpijn, hoofdpijn, oorpijn en koude rillingen
- Verminderde gevoeligheid, tinteling of brandend gevoel op de huid, pijn aan handen of voeten, duizeligheid, onwillekeurige spiersamentrekkingen, veranderingen in smaak
- Pijn op de borst die zich verspreidt naar de armen, nek, kaak, rug of maag, bezweet en buiten adem zijn, misselijk zijn of braken; dit kunnen symptomen van een hartaanval (myocardinfarct) zijn
- Verminderde eetlust
- Verlaagde bloedkaliumspiegel
- Beenpijn (wat een symptoom zou kunnen zijn van trombose), pijn op de borst of kortademigheid (wat een symptoom van bloedstolsels in de longen kan zijn, longembolie genoemd)
- Alle soorten infecties
- Longinfectie en infectie van de bovenste luchtwegen, kortademigheid
- Wazig zien

- vertroebeling van uw oog (cataract)
- nierproblemen
- veranderingen in een eiwit in het bloed die zwelling van slagaderen kan veroorzaken (vasculitis)
- verhoging van uw bloedsuikerspiegel (diabetes)
- hoofdpijn
- droge huid
- maagpijn
- stemmingswisselingen, slaapproblemen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen):

- infectie van de sinussen die zich rond de neus bevinden
- bloedend tandvles, maag- of darmbloeding
- toename van pijn, tumorgrootte, roodheid rondom de tumor
- verhoogde bloeddruk of bloeddrukverlaging, trage, snelle of onregelmatige hartslag
- donkere verkleuring van uw huid
- huidrupties, huidscheurtjes, schilfering of vervellen van de huid
- netelroos, jeuk, meer zweten, uitdroging
- pijnlijke ontstoken mond, droge mond, slikproblemen
- brandend maagzuur
- veel hogere of veel lagere urineproductie dan normaal (dit kan een symptoom zijn van niet goed werkende nieren), bloed in de urine
- kortademigheid, met name tijdens het liggen (dit kan een symptoom zijn van hartfalen)
- problemen met het krijgen van een erectie
- beroerte, flauwvallen
- spierzwakte
- gezwollen gewrichten
- verandering in het bloedschildklierhormoon, lage calcium-, fosfaat- of magnesiumspiegels in het bloed
- depressie
- doofheid
- abnormale levertestresultaten
- evenwichtsstoornis, problemen bij het bewegen
- oorsuizen (tinnitus)
- een teveel aan ijzer in het lichaam
- dorst
- verwardheid
- tandpijn
- gewichtsverlies

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen):

- bloeding binnen de schedel
- problemen met de bloedsomloop
- verlies van gezichtsvermogen
- verlies van geslachtsdrift (libido)
- grote hoeveelheden plassen met botpijn en zwakte, wat symptomen kunnen zijn van een nieraandoening (Fanconi-syndroom)
- maagpijn, opgeblazen gevoel of diarree; dit kunnen symptomen van ontsteking in de dikke darm (colitis of caecitis) zijn
- veel meer of minder plassen dan gebruikelijk; dit kan een symptoom van een type nierprobleem (nietubulusnecrose)
- veranderingen in de kleur van uw huid, gevoeligheid voor zonlicht
- bepaalde types huidkanker

- Netelroos, huiduitslag, zwelling van ogen, mond of gezicht, ademhalingsproblemen of jeuk; dit kunnen symptomen van een allergische reactie zijn

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1000 personen):

- Ernstige allergische reactie die kan beginnen als uitslag in één deel van het lichaam, maar zich verspreidt met uitgebreid verlies van de huid over het gehele lichaam (Stevens-Johnson-syndroom en/of toxische epidermale necrolyse).
- Tumorlyssyndroom – metabole complicaties die zich tijdens een kankerbehandeling kunnen voordoen en soms zelfs zonder behandeling. Deze complicaties worden veroorzaakt door de afbraakproducten van afstervende kankercellen en kunnen de volgende omvatten: veranderingen in de bloedchemie: hoog gehalte aan kalium, fosfor, urinezuur en laag gehalte aan calcium, hetgeen vervolgens leidt tot veranderingen in nierfunctie, hartslag, aanvallen en soms overlijden

Niet bekend (de frequentie van deze bijwerkingen kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Plotselinge, of lichte maar erger wordende pijn in de bovenbuik en/of rug, die een aantal dagen aanhoudt, mogelijk vergezeld van misselijkheid, braken, koorts en een snelle pols. Deze symptomen kunnen het gevolg zijn van ontsteking van de alvleesklier
- Piepend ademhalen, kortademigheid of een droge hoest, hetgeen symptomen kunnen zijn van ontsteking van het weefsel in de longen
- Gele pigmentatie van huid, slijmvlies of ogen (geelzucht), lichtgekleurde ontlasting, donkergekleurde urine, jeukende huid, uitslag, pijn of zwelling van de buik – dit kunnen symptomen zijn van leverschade (leveraandoening).
- Zeldzame gevallen van spieraabrak (spierpijn, zwakte of zwelling), wat kan leiden tot nierproblemen (rhabdomyolyse), zijn waargenomen, sommige daarvan wanneer Revlimid werd toegediend samen met een statine (een soort cholesterolverlagende geneesmiddelen).
- Een aandoening die de huid aantast door ontsteking van kleine bloedvaten, die gepaard gaat met pijn in de gewrichten en koorts (leukocytoclastische vasculitis).
- Beschadiging van de maag- of darmwand. Dit kan een zeer ernstige infectie veroorzaken. Informeer uw arts als u ernstige maagpijn, koorts, misselijkheid, braken, bloed in uw ontlasting of veranderingen in de stoelgang heeft.
- Virusinfecties, inclusief herpes zoster (ook bekend als ‘netelroos’, een virusziekte die een pijnlijke huiduitslag met blaren veroorzaakt) en terugkomen van hepatitis B-infectie (die een gele verkleuring van de huid en ogen, donkerbruine urine, maagpijn aan de rechterkant, koorts en een gevoel van misselijkheid of overgeven kan veroorzaken).
- Wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur, verhoogde leverenzymen, bloedafwijkingen (eosinofilie), vergrote lymfeklieren en betrokkenheid van andere organen (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, ook wel DRESS of geneesmiddelenovergevoeligheid genoemd). Als u deze symptomen krijgt, moet u stoppen met het gebruik van lenalidomide en onmiddellijk contact opnemen met uw arts of medische hulp zoeken. Zie ook rubriek 2.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en op de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit product zijn er geen speciale bewaarcondities.

- Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat er beschadigingen of tekenen van manipulatie van de verpakking zijn.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Lever ongebruikte geneesmiddelen in bij uw apotheek. Ze komen dan niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Revlimid 2,5 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 2,5 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), indigokarmijn (E132) en geel ijzeroxide (E172)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 5 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 5 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine en titaandioxide (E171)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 7,5 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 7,5 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 10 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 10 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), indigokarmijn (E132) en geel ijzeroxide (E172)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 15 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 15 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171) en indigokarmijn (E132)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 20 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 20 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

- Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
- Capsulewand: gelatine en titaandioxide (E171), indigokarmijn (E132) en geel ijzeroxide (E172)
- Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Revlimid 25 mg harde capsules:

- De werkzame stof in dit middel is lenalidomide. Elke capsule bevat 25 mg lenalidomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: watervrij lactose (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium en magnesiumstearaat
 - Capsulewand: gelatine en titaandioxide (E171)
 - Drukinkt: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Revlimid eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Revlimid 2,5 mg harde capsules zijn blauwgroen/wit en er staat 'REV 2.5 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat een of drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 7 of 21 capsules per verpakking.

Revlimid 5 mg harde capsules zijn wit en er staat 'REV 5 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat een of drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 7 of 21 capsules per verpakking.

Revlimid 7,5 mg harde capsules zijn lichtgeel/wit en er staat 'REV 7.5 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 21 capsules per verpakking.

Revlimid 10 mg harde capsules zijn blauwgroen/lichtgeel en er staat 'REV 10 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 7 of 21 capsules per verpakking.

Revlimid 15 mg harde capsules zijn lichtblauw/wit en er staat 'REV 15 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 7 of 21 capsules per verpakking.

Revlimid 20 mg harde capsules zijn blauwgroen/lichtblauw en er staat 'REV 20 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 21 capsules per verpakking.

Revlimid 25 mg harde capsules zijn wit en er staat 'REV 25 mg' op.

De capsules worden geleverd in verpakkingen. Elke verpakking bevat drie blisterverpakkingen, elke blisterverpakking met zeven capsules. Dit brengt het totaal op 21 capsules per verpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Penn Pharmaceutical Services Limited

Tafarnaubach Industrial Estate

Tredegar, Gwent NP22 3AA

Verenigd Koninkrijk

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lenalidomide, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het vorige periodieke veiligheidsverslag is door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking een signaal gegeven over geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Cumulatief werden in de beoordeling van de vergunninghouder 56 gevallen van DRESS gevonden, die allemaal ernstig waren, maar niet fataal, voornamelijk bij de indicatie multipel myeloom (MM) (76,8%), afkomstig van meldingen na het in de handel brengen (50,0%). De bijwerking verdween of was aan het verdwijnen in 73,2% van de gevallen en had in 89,2% van de gevallen invloed op de behandeling met lenalidomide. Volgens de RegiSCAR-criteria ging het in 23 van de 56 gevallen (41,1%) waarschijnlijk (score 4-5) of zeker (score > 5) om het DRESS-syndroom en betrof het in 16 gevallen (28,6%) mogelijk DRESS (score 2-3). In 31 gevallen werd betrokkenheid van organen gemeld (55,3%). In 2 van de 56 gevallen werd ondanks versturende factoren een positieve 'rechallenge' gemeld. In 36 van de overige 54 gevallen werd een positieve 'dechallenge' gemeld. Ondanks dat in 33 van de in totaal 56 gevallen een eerdere of gelijktijdige behandeling werd gemeld (onder andere met sulfamethoxazol/trimethoprim (39,3%) en allopurinol (18,0%)), wezen 4 van de 36 gevallen met een positieve 'dechallenge' sterk op een causaal verband met lenalidomide, rekening houdend met diagnostische criteria, gesuggereerde tijd tot het optreden, het ontbreken van een melding over een andere onderliggende oorzaak, en gelijktijdige HHV-6-reactivatie. In 1 van de 2 gevallen afkomstig uit klinische onderzoeken was er sprake van sterke verstoring door een tevens suspecte behandeling met strontiumranelaat. In het tweede, goed gedocumenteerde geval, waarin sprake is van gelijktijdige behandeling met het tevens suspecte allopurinol, kan het causale verband tussen lenalidomide en DRESS niet worden uitgesloten. Er is geen significante informatie naar voren gekomen uit de overige 16 gevallen waarin onvoldoende informatie beschikbaar was.

Aangezien het om een groot aantal gevallen gaat die allemaal ernstig zijn en waarvan 40% is vastgesteld volgens de RegiSCAR-criteria, en aangezien het causale verband met lenalidomide zeer waarschijnlijk is en er gevallen bij zijn met een positieve 'rechallenge'/'dechallenge', wordt dit signaal geacht te zijn bevestigd en dient de productinformatie dienovereenkomstig te worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lenalidomide is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het/de geneesmiddel(en) die lenalidomide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.