

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Revlimid 2,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 2,5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 73,5 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 147 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 7,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 7,5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 144,5 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 10 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 10 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 294 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 15 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 15 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 289 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 20 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 20 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 244,5 mg laktose (som vannfri laktose).

Revlimid 25 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 25 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 200 mg laktose (som vannfri laktose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Revlimid 2,5 mg harde kapsler

Blågrønne/hvite kapsler, størrelse 4, 14,3 mm, merket med “REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg harde kapsler

Hvite kapsler, størrelse 2, 18,0 mm, merket med “REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg harde kapsler

Svakt gule/hvite kapsler, størrelse 2, 18,0 mm, merket med “REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg harde kapsler

Blågrønne/svakt gule kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg harde kapsler

Svakt blå/hvite kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg harde kapsler

Blågrønne/svakt blå kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg harde kapsler

Hvite kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “REV 25 mg”.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelomatose

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

Revlimid som kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.2) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantelcellelymfom

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Revlimidbehandling bør overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av kreftbehandling.

For alle indikasjoner beskrevet nedenfor:

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

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

Dosering

Nydiagnostisert myelomatose (NDMM)

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

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

Anbefalt dose

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Nøytropeni*

Når nøytrofiler	Anbefalt forløp ^a
faller til $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/l$ igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

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

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

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller blodplattetallet er $< 50 \times 10^9/l$.

Anbefalt dose

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

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

• *Trinn for å redusere dose*

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

^a Dosereduksjon for begge legemidler kan foretas uavhengig

• *Trombocytopeni*

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

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

• *Nøytropeni*

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

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

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

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

Anbefalt dose

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Nøytropeni*

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

^a Dersom G-CSF-behandling ikke er gitt, startes G-CSF-behandling. På dag 1 i neste syklus fortsettes G-CSF ved behov, og lenalidomiddosen opprettholdes dersom nøytropeni var eneste DLT. Ellers reduseres med ett dosenivå ved oppstart av neste syklus.

Myelomatose med minst én tidligere behandling

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

Anbefalt dose

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

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

- *Trombocytopeni*

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

Når blodplattetall igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/l$	Anbefalt forløp Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2 eller -3) én gang daglig. Ikke dosér under 5 mg én gang daglig.
--	---

- *Nøytropeni*

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

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

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

Anbefalt dose

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Nøytropeni*

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

Seponering av lenalidomid

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

Mantelcellelymfom (MCL)

Anbefalt dose

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

- Trinn for å redusere dose

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

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

- Trombocytopeni

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

- Nøytropeni

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

Tumor flare-reaksjon

Behandlingen med lenalidomid kan fortsette hos pasienter med tumor flare-reaksjon (TFR) grad 1 eller 2 uten avbrudd eller dosejustering etter legens skjønn. Hos pasienter med TFR grad 3 eller 4 skal behandlingen med lenalidomid tilbakeholdes inntil TFR faller til \leq grad 1, og pasientene kan behandles for symptomene i henhold til retningslinjene for behandling av TFR grad 1 og 2 (se pkt. 4.4).

Alle indikasjoner

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

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

Spesielle populasjoner

- Pediatrik populasjon

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

- Eldre

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

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

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

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

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

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

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

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

Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantelcellelymfom

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

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Det kreves ingen dosejusteringer hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og myelomatose, myelodysplastisk syndrom eller mantelcellelymfom. Følgende dosejusteringer anbefales ved oppstart av behandling og under behandling av pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt.

Det er ingen erfaring fra fase III-studier med terminal nyresvikt (ESRD) ($Cl_{cr} < 30$ ml/min krever dialyse).

Myelomatose

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

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

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

Mantelcellelymfom

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

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

² I land hvor 7,5 mg kapsel er tilgjengelig

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

- Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsel mot graviditet

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

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

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

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

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

Rettledning

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

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

For mannlige pasienter som tar lenalidomid har farmakokinetikkdata vist at lenalidomid forekommer i ekstremt lave nivåer i sæd hos mennesker under behandling og ikke kan påvises i sæd 3 dager etter seponering av virkestoffet hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Som en forholdsregel og av hensyn til spesielle pasientgrupper med forlenget eliminasjonstid som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar lenalidomid oppfylle følgende betingelser:

- Forstå den forventede teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Forstå nødvendigheten av å bruke kondom hvis vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått vasketomi), under behandlingen og i 1 uke etter at doseringen er avbrutt eller behandlingen er avsluttet.
- Forstå at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar Revlimid eller kort tid etter at han har sluttet å ta Revlimid, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialist eller har erfaring innen teratologi for utredning og rådgivning.

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

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

Prevensjon

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

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

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

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose som tar kombinasjonsbehandling med lenalidomid, og i mindre grad hos pasienter med myelomatose eller

myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom som tar lenalidomid som monoterapi, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient i øyeblikket bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboembolisme fortsetter i 4 – 6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

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

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

Graviditetstester

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

Før behandling startes

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

Oppfølging og avslutning av behandlingen

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

Andre forholdsregler

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

Pasienter må ikke gi blod under behandlingen og i 1 uke etter seponering av lenalidomid.

Opplysningsmateriell, restriksjoner vedrørende forskrivning og utlevering

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

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Hjerteinfarkt

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

Venøse og arterielle tromboemboliske komplikasjoner

Hos pasienter med myelomatose er kombinasjonen med lenalidomid og deksametason assosiert med en økt risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) som ble sett i mindre grad med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison ved nydiagnostisert myelomatose og med monoterapi ved myelodysplastisk syndrom (se pkt. 4.5 og 4.8).

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

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

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

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

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

Nøytropeni og trombocytopeni

De viktigste dosebegrensende toksiske virkningene av lenalidomid inkluderer nøytropeni og trombocytopeni. En komplett blodcelletelling, herunder telling av de hvite blodcellene, med differensialtelling, blodplattetelling, hemoglobin og hematokritt skal utføres ved baseline, hver uke i de første 8 ukene av behandlingen med lenalidomid og deretter hver måned for å monitorere med hensyn til cytopeni. Hos pasienter med mantelcellelymfom bør overvåkingsplanen være annenhver uke i syklus 3 og 4, og deretter ved starten av hver syklus. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Ved nøytropeni bør legen også vurdere å bruke vekstfaktorer under behandlingen av pasienten. Pasienter skal anbefales å rapportere febrile episoder umiddelbart.

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

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

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

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

Generelt ble nøydropeni grad 4 observert med en høyere frekvens i gruppene med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandling med placebo i de 2 studiene som evaluerte vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos NDMM-pasienter som hadde gjennomgått ASCT (henholdsvis 32,1 % vs. 26,7 % (16,1 % vs 1,8 % etter start av vedlikeholdsbehandling) i CALGB 100104 og 16,4 % vs. 0,7 % i IFM 2005-02).

Behandlingsrelatert nøydropeni som medførte seponering av lenalidomid ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % av pasientene i CALGB 100104 og 2,4 % av pasientene i IFM 2005-02. Febril nøydropeni grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i gruppene med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandling med placebo i de to studiene (henholdsvis 0,4 % vs. 0,5 % (0,4 % vs. 0,5 % etter start av vedlikeholdsbehandling) i CALGB 100104 og 0,3 % vs. 0 % i IFM 2005-02). Pasienter bør rådes til å omgående rapportere feberepisoder, behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

- Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

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

- Myelodysplastisk syndrom

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

- Mantelcellelymfom

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

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

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

Perifer nevropati

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid, som er kjent for å indusere perifer nevropati. Det ble ikke observert noen økning i perifer nevropati ved bruk av lenalidomid over lang tid ved behandling av nydiagnostisert myelomatose.

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

Etttersom lenalidomid har en antineoplastisk aktivitet kan det oppstå komplikasjoner i form av tumorlysesyndrom (TLS). TLS og tumor flare-reaksjon (TFR) er en vanlig observasjon hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (CLL) og mindre vanlig hos pasienter med lymfomer som ble behandlet med lenalidomid. Fatale tilfeller av TLS er rapportert under behandling med lenalidomid. Pasienter med risiko for TLS og TFR er de med stor tumorbelastning forut for behandlingen. Det skal utvises forsiktighet når lenalidomid gis til disse pasientene. Disse pasientene bør nøye overvåkes, særlig i den første syklusen eller ved doseøkninger, og det skal tas relevante forholdsregler. Det har vært sjeldne rapporter om TLS hos pasienter med myelomatose som ble behandlet med lenalidomid, men ingen rapporter hos pasienter med myelodysplastisk syndrom som ble behandlet med lenalidomid.

Tumorbelastning

- Mantelcellelymfom

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

Tidlig dødsfall

I studie MCL-002 var det totalt sett en tilsynelatende økning i tidlige (innen 20 uker) dødsfall. Pasienter med stor tumorbelastning ved baseline har økt risiko for tidlig død, og det var 16/81 (20 %)

tidlige dødsfall i lenalidomidgruppen og 2/28 (7 %) tidlige dødsfall i kontrollgruppen. Etter 52 uker var tilsvarende tall 32/81 (40 %) og 6/28 (21 %) (se pkt. 5.1).

Bivirkninger

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

Pasienter med stor tumorbelastning bør derfor overvåkes nøye for bivirkninger (se pkt. 4.8), inkludert tegn på tumor flare-reaksjon (TFR). Se pkt. 4.2 for dosejustering ved TFR.

Stor tumorbelastning ble definert som minst én lesjon ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesjoner ≥ 3 cm.

Tumor flare-reaksjon

- Mantelcellelymfom

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

Allergiske reaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid (se pkt. 4.8). Pasienter som tidligere har fått allergiske reaksjoner ved talidomidbehandling, må overvåkes nøye, da en mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane reaksjoner, inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert ved bruken av lenalidomid. Pasienter må informeres om tegnene og symptomene på disse reaksjonene av foreskrivende helsepersonell, og må bes om å søke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler disse symptomene. Lenalidomid skal seponeres ved eksfoliativt eller bulløst utslett, eller ved mistanke om SJS, TEN eller DRESS, og skal ikke gjenopptas etter seponering ved slike reaksjoner. Avhengig av alvorlighetsgrad bør lenalidomidavbrudd eller seponering vurderes ved andre former for hudreaksjoner. Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med talidomidbehandling bør ikke få lenalidomid.

Laktoseintoleranse

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

Ny primær malignitet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Karyotype

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

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

- TP53-status

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

Progresjon til andre maligniteter ved mantelcellelymfom

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

Leversykdom

Leversvikt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling: akutt leversvikt, toksisk hepatitt, cytolytisk hepatitt, kolestatisk hepatitt og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt er rapportert. Mekanismene for alvorlig legemiddelindusert

levertoksisitet forblir ukjent, selv om underliggende virussykdom i leveren, forhøyede leverenzymmer ved baseline og mulig behandling med antibiotika i enkelte tilfeller kan være risikofaktorer.

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

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

Infeksjon med eller uten nøytropeni

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

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

Noen tilfeller av virusreakivering hadde fatalt utfall.

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

Reaktivering av hepatitt B er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som får lenalidomid og tidligere har vært infisert med hepatitt B-viruset (HBV). Noen av disse tilfellene har progrediert til akutt leversvikt som medførte seponering av lenalidomid og adekvat antiviral behandling. Hepatitt B-virusstatus bør fastslås før oppstart av behandling med lenalidomid. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise innen behandling av hepatitt B. Det bør utvises forsiktighet når lenalidomid brukes hos pasienter som tidligere har vært infisert med HBV, inkludert pasienter som er anti-HBc-positive men HbsAg-negative. Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen.

- Pasienter med nydiagnostisert myelomatose

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

Katarakt

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Orale prevensjonsmidler

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

Warfarin

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

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

Digoksin

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

Statiner

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

Deksametason

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Lenalidomid forekommer i ekstremt lave nivåer i sæd hos mennesker under behandling, og kan ikke påvises i sæd 3 dager etter seponering av virkestoffet hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Som en

forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar lenalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

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

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

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

Alvorlige bivirkninger omfatter:

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

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

Mantelcellelymfom

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

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

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

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

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

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

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

Stor tumorbelastning ble definert som minst én lesjon ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesjoner ≥ 3 cm.

Bivirkninger i tabell

Bivirkningene som ble observert hos pasienter behandlet med lenalidomid er oppført i samsvar med organklassesystem og frekvens nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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

Sammendrag i tabellform for monoterapi ved MM

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

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

Organklassesystem / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumonier ^{◊, a} , øvre luftveisinfeksjon, nøytropen infeksjon, bronkitt [◊] , influensa [◊] , gastroenteritt [◊] , sinusitt, nasofaryngitt, rhinitt <u>Vanlige</u> Infeksjon [◊] , nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon	<u>Svært vanlige</u> Pneumonier ^{◊, a} , nøytropen infeksjon <u>Vanlige</u> Sepsis ^{◊, b} , bakteriemi, lungeinfeksjon [◊] , bakteriell nedre luftveisinfeksjon, bronkitt [◊] , influensa [◊] , gastroenteritt [◊] , herpes zoster [◊] , infeksjon [◊]
Godartede, ondartede og	<u>Vanlige</u>	

Organklassesystem / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Myelodysplastisk syndrom ^{◊*}	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◊} , febril nøytropeni, trombocytopeni ^{^,◊} , anemi, leukopeni [◊] , lymfopeni	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◊} , febril nøytropeni, trombocytopeni ^{^,◊} , anemi, leukopeni [◊] , lymfopeni <u>Vanlige</u> Pancytopeni [◊]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi	<u>Vanlige</u> Hypokalemi, dehydrering
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Parestesi <u>Vanlige</u> Perifer nevropati ^c	<u>Vanlige</u> Hodepine
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Lungeemboli ^{◊*}	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose ^{^,◊, d}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Hoste <u>Vanlige</u> Dyspné [◊] , rhinoré	<u>Vanlige</u> Dyspné [◊]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme <u>Vanlige</u> Oppkast, smerter i øvre abdomen	<u>Vanlige</u> Diaré, oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspaser <u>Vanlige</u> Myalgi, smerter i muskler og skjelett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni, pyreksi	<u>Vanlige</u> Fatigue, asteni

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

*Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

^a "Pneumonier" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende PTs: Bronkopneumoni, lobar pneumoni, pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, klebsiellapneumoni, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokokkpneumoni, streptokokkpneumoni, viral pneumoni, lungelidelse, pneumonitt

^b "Sepsis" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende PTs: Bakteriell sepsis, pneumokokksepsis, septisk sjokk, stafylokokksepsis

^c "Perifer nevropati" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende foretrukke betegnelser (PTs): Perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, polynevropati.

^d "Dyp venetrombose" kombinert bivirkningsbetegnelse omfatter følgende PTs: Dyp venetrombose, trombose, venetrombose

Sammendrag i tabellform for kombinasjonsbehandling ved MM

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

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

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner), nasofaryngitt, faryngitt, bronkitt <u>Vanlige</u> Sepsis, sinusitt	<u>Vanlige</u> Pneumoni, bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) sepsis, bronkitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom, Plateepitelkreft ^{^*}	<u>Vanlige</u> Akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom, plateepitelkarsinom ^{**} <u>Mindre vanlige</u> T-celletype akutt leukemi, basalcellekarsinom, tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni [^] , trombocytopeni [^] , anemi, blødningsforstyrrelse [^] , leukopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni, pancytopeni <u>Mindre vanlige</u> Hemolyse, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni [^] , trombocytopeni [^] , anemi, leukopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni [^] , pancytopeni, hemolytisk anemi <u>Mindre vanlige</u> Hyperkoagulasjon, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> Overfølsomhet [^]	
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypothyreose,	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi, hyperglykemi, hypokalsemi, redusert appetitt, vekttap <u>Vanlige</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, dehydrering	<u>Vanlige</u> Hypokalemi, hyperglykemi [◇] , hypokalsemi, diabetes mellitus, hypofosfatemi, hyponatremi, hyperurikemi, urinsyregikt, redusert appetitt, vekttap
Psykiatriske lidelser	<u>Svært vanlige</u> Depresjon, insomni <u>Mindre vanlige</u> Tap av libido	<u>Vanlige</u> Depresjon, insomni

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Nevrologiske sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Perifer nevropati (unntatt motorisk nevropati), svimmelhet, skjelving, dysgeusi, hodepine</p> <p><u>Vanlige</u> Ataksi, balanseforstyrrelse</p>	<p><u>Vanlige</u> Cerebrovaskulær sykdom, svimmelhet, synkope</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Intrakraniell blødning[^], forbigående iskemisk anfall, cerebral iskemi</p>
Øyesykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Katarakt, uklart syn</p> <p><u>Vanlige</u> Redusert synsskarphet</p>	<p><u>Vanlige</u> Katarakt</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Blindhet</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><u>Vanlige</u> Døvhets (inkludert hypakusis), tinnitus</p>	
Hjertesykdommer	<p><u>Vanlige</u> Atrieflimmer, bradykardi</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Arytmi, QT-forlengelse, atrieflutter, ventrikulære ekstrasystoler</p>	<p><u>Vanlige</u> Hjerteinfarkt (inkludert akutt)[^], atrieflimmer, stuvningssvikt, takykardi, hjertesvikt, myokardiskemi</p>
Karsykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli[^]</p> <p><u>Vanlige</u> Hypotensjon, hypertensjon, ekkymose[^]</p>	<p><u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli[^]</p> <p><u>Vanlige</u> Vaskulitt</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Iskemi, perifer iskemi, intrakraniell venøs sinustrombose</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><u>Svært vanlige</u> Dyspné, epistakse[^]</p>	<p><u>Vanlige</u> Pustevansker, dyspné</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><u>Svært vanlige</u> Diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme, oppkast, dyspepsi</p> <p><u>Vanlige</u> Gastrointestinalblødning (inkludert rektalblødning, hemorroideblødning, blødende magesår og gingivalblødning)[^], munntørrhet, stomatitt, dysfagi</p> <p><u>Mindre vanlige</u> Kolitt, tyflitt</p>	<p><u>Vanlige</u> Diaré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme, oppkast</p>

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt^	<u>Vanlige</u> Kolestase, unormale leverfunksjonsprøver <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt^
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, kløe <u>Vanlige</u> Urtikaria, hyperhidrose, tørr hud, hyperpigmentering av hud, eksem, erytem <u>Mindre vanlige</u> Misfarging av hud, lysfølsomhetsreaksjon	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, bensmerter, smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett, artralgi <u>Vanlige</u> Muskelsvakhet, leddhevelser, myalgi	<u>Vanlige</u> Muskelsvakhet, bensmerter <u>Mindre vanlige</u> Leddhevelser
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Svært vanlige</u> Nyresvikt (inkludert akutt) <u>Vanlige</u> Hematuri^, urinretensjon, urininkontinens <u>Mindre vanlige</u> Ervervet Fanconis syndrom	<u>Mindre vanlige</u> Nyretubulinekreose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Erekttil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, ødem (inkludert perifert ødem), pyreksi, asteni, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine og frysninger) <u>Vanlige</u> Brystsmerter, letargi	<u>Vanlige</u> Fatigue, pyreksi, asteni

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3-4 bivirkninger/Frekvens
Undersøkelser	<u>Vanlige</u> Økt C-reaktivt protein	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>Vanlige</u> Fall, kontusjon^	

^Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Sammendrag i tabellform for monoterapi

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

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

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

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Epistakse [^]	
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré, abdominalsmerter (inkludert øvre), kvalme, oppkast, forstoppelse <u>Vanlige</u> Munntørhet, dyspepsi	<u>Vanlige</u> Diaré [°] , kvalme, tannpine
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud, kløe	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, smerter i muskler og skjelett (inkludert ryggsmarter og smerter i ekstremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanlige</u> Ryggsmerter [°]
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [°]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, faryngitt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine)	<u>Vanlige</u> Pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		<u>Vanlige</u> Fall

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

#Algoritme brukt ved myelodysplastisk syndrom:

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

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

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
--	----------------------------	--------------------------------

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner), nasofaryngitt, pneumoni <u>Vanlige</u> Sinusitt	<u>Vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◇] , pneumoni [◇]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon, plateepitelkreft ^{^◇} , basalcellekarsinom [◇]
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni [^] , leukopeni, anemi <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni ^{^◇} , anemi [◇] <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni ^{^◇} , leukopeni [◇]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt, vekttap, hypokalemi <u>Vanlige</u> Dehydrering	<u>Vanlige</u> Dehydrering [◇] , hyponatremi, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Dysgeusi, hodepine, perifer nevropati	<u>Vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati, letargi
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Vanlige</u> Vertigo	
Hjertesykdommer		<u>Vanlige</u> Akutt hjerteinfarkt ^{^◇} , hjertesvikt
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotensjon	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose [◇] , lungeemboli ^{^◇} , hypotensjon [◇]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné	<u>Vanlige</u> Dyspné [◇]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré, kvalme [◇] , oppkast [◇] , forstoppelse <u>Vanlige</u> Abdominalsmerter	<u>Vanlige</u> Diaré [◇] , abdominalsmerter [◇] , forstoppelse
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett (inkludert allergisk dermatitt), kløe <u>Vanlige</u> Svetting om natten, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, rygg smerter <u>Vanlige</u> Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet	<u>Vanlige</u> Rygg smerter [◊] , muskelsvakhet [◊] , artralgi, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [◊]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni, perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste) <u>Vanlige</u> Frysninger	<u>Vanlige</u> Pyreksi [◊] , asteni [◊] , fatigue

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[◊]Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved mantelcellelymfom.

Algoritme brukt ved mantelcellelymfom:

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

Sammendrag i tabellform for bivirkninger etter markedsføring

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

Tabell 5. Bivirkninger rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med lenalidomid

Organklassesystem / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		<u>Sjeldne</u> Tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Ikke kjent</u> Ervervet hemofili	
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypertyreose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		<u>Ikke kjent</u> Interstitiell pneumonitt

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

^se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

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

Nøytropeni og trombocytopeni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

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

- Pasienter med myelodysplastisk syndrom

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

- Pasienter med mantelcellelymfom

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

Venøs tromboembolisme

En økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli er assosiert med bruk av kombinasjonen av lenalidomid sammen med deksametason hos pasienter med myelomatose, og i mindre grad hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison eller hos pasienter med myelomatose eller myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom behandlet med lenalidomid monoterapi (se pkt. 4.5). Samtidig administrasjon av erytropoetiske midler eller en anamnese med dyp venetrombose kan også øke tromboiserisikoen hos disse pasientene.

Hjerteinfarkt

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

Blødningsforstyrrelser

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

Allergiske reaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner/overfølsomhetsreaksjoner er rapportert. En mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane reaksjoner, inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert ved bruk av lenalidomid. Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med talidomidbehandling bør ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

Ny primær malignitet

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

Akutt myeloid leukemi

- Myelomatose

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

- Myelodysplastisk syndrom

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

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

Lever sykdom

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

Rabdomyolyse

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

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

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

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

I studie MCL-002 fikk ca. 10 % av pasienter som ble behandlet med lenalidomid tumor flare-reaksjon (TFR), sammenlignet med 0 % i kontrollgruppen. De fleste hendelsene oppsto i syklus 1, alle ble vurdert som behandlingsrelaterte og de fleste var av grad 1 eller 2. Pasienter med høy MIPI ved

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

Gastrointestinale sykdommer

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver. ATC-kode: L04A X04

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til lenalidomid inkluderer antineoplastiske, antiangiogene, pro-erytropoetiske og immunmodulerende egenskaper. Nærmere bestemt hemmer lenalidomid proliferasjon av visse hematopoetiske tumorceller (herunder MM plasma tumorceller og tumorceller med delesjoner i kromosom 5), forsterker T-celle- og NK ("Natural Killer")-celle-mediert immunitet og øker antallet av NKT-celler, hemmer angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller og dannelsen av mikrokar, øker føtal hemoglobinproduksjon i CD34+ hematopoetiske stamceller og hemmer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF-alfa og IL-6) i monocytter.

Ved MDS Del (5q) har lenalidomid vist å selektivt hemme klonaleavvik ved å øke apoptosen av Del (5q)-celler.

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Lenalidomids effekt og sikkerhet har blitt evaluert i fem fase III-studier ved nydiagnostisert myelomatose, to fase III-studier ved tilbakefall av refraktær myelomatose, en fase III-studie og en fase II-studie ved myelodysplastisk syndrom og en fase II-studie ved mantelcellelymfom som beskrevet nedenfor.

Nydiagnostisert myelomatose

- Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos pasienter som har gjennomgått ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Resultatene av studien, med cut-off dato 1. februar 2016, er presentert i tabell 6.

Tabell 6: Sammendrag av samlede effektdata

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

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

PFS = progresjonsfri overlevelse;

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

^b 95 % KI rundt median.

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

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

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

^fMedian oppfølging etter ASCT for alle overlevende forsøkspersoner.

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

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dag 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus. Alle pasienter fikk tromboseprofylakse (lavmolekylært heparin, warfarin, heparin, lavdose acetylsalisylsyre) i studien.

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

I en oppdatert analyse av PFS, PFS2 og OS med sluttdato 3. mars 2014 hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 45,5 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 7:

Tabell 7. Sammendrag av samlede effektdata

	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
PFS vurdert av utprøver – (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (måneder)			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Totaloverlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Oppfølging (måneder)			
Median ^f (min., maks.): alle pasienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelomrespons^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Samlet respons: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Varighet av respons – (måneder)^h			
Median ^a (95 % KI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelombehandling; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; d = lavdose deksametason; HR = risikoforhold; IMWG = International Myeloma Working Group – internasjonal myelomatosearbeidsgruppe; IRAC = Independent Response Adjudication Committee – uavhengig responsbedømmelseskommité; M = melfalan; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kan ikke anslås; OS = totaloverlevelse; P = prednison; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = delvis respons; R = lenalidomid; Rd = Rd gitt frem til dokumentasjon av progressiv sykdom; Rd18 = Rd gitt i □ 18 sykluser; SE = standardavvik; T = talidomid; VGPR = svært god delvis respons; vs. = versus.

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

^b 95 % KI rundt median.

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

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

^e Utredningsendepunkt (PFS2)

^f Median er univariatstatistisk uten justering for utelatelse.

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

^h Data sluttdato 24. mai 2013

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

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

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

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

I en analyse av PFS, PFS2, OS med sluttdato i april 2013 hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 62,4 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 8:

Tabell 8. Sammendrag av samlede effektdata

	MPR+R (n=152)	MPR+p (n=153)	MPp+p (n=154)
PFS vurdert av utprøver – (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs. MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (måneder)^a			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Totaloverlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Oppfølging (måneder)			
Median (min., maks.): alle pasienter	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Myelomrespons vurdert av utprøver n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil sykdom (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)

	MPR+R (n=152)	MPR+p (n=153)	MPp +p (n=154)
Respons kan ikke anslås (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Varighet av respons vurdert av utprøver (CR+PR) – (måneder)			
Median ^a (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; HR = risikoforhold; M = melfalan; NE = kan ikke anslås; OS = totaloverlevelse; p = placebo; P = prednison; PD = progressiv sykdom; PR = delvis respons; R = lenalidomid; SD = stabil sykdom; VGPR = svært god delvis respons.

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat

^bPFS2 (et utredningsendepunkt) ble definert for alle pasienter (ITT) som tid fra randomisering til oppstart av 3. linje antimyelombehandling (AMT) eller dødsfall for alle randomiserte pasienter

Støttende studier av nydiagnostisert myelomatose

En åpen, randomisert, multisenter fase III-studie (ECOG E4A03) ble gjennomført hos 445 pasienter med nydiagnostisert myelomatose. 222 pasienter ble randomisert til lenalidomid/lavdose deksametason og 223 ble randomisert til lenalidomid/standarddose deksametason. Pasienter randomisert til lenalidomid/standarddose deksametason fikk 25 mg lenalidomid én gang daglig på dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, pluss 40 mg deksametason én gang daglig på dag 1 til 4, 9 til 12 og 17 til 20 i hver 28-dagers syklus de 4 første syklusene. Pasienter randomisert til lenalidomid/lavdose deksametason fikk 25 mg lenalidomid én gang daglig på dag 1 til 21 i hver 28-dagers syklus, pluss 40 mg deksametason én gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers syklus. I lenalidomid/lavdose deksametasongruppen hadde 20 pasienter (9,1 %) minst ett doseavbrudd sammenlignet med 65 pasienter (29,3 %) i lenalidomid/standarddose deksametasongruppen.

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

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

Myelomatose med minst én tidligere behandling

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

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

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

I begge studiene var demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika sammenlignbare i len/deks- og placebo/deks-gruppene. Begge pasientpopulasjoner hadde en medianalder på 63 år, med

et sammenlignbart forhold mellom mannlige og kvinnelige pasienter. ECOG-funksjonsstatus var sammenlignbar i gruppen, det samme var antall og type tidligere behandlinger.

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

Det ble gjennomført en utvidet oppfølgingsanalyse av effekt med median oppfølging i 130,7 uker. Tabell 9 gir et sammendrag av resultatene fra oppfølgingsanalysen av effekt - sammenslått for studie MM-009 og MM-010.

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

Tabell 9. Sammendrag av resultatene av effektanalyser ved sluttdato for utvidet oppfølging — samlede studier MM-009 og MM-010 (sluttdato henholdsvis 23. juli 2008 og 2. mars 2008)

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

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

b: Tosidig kontinuitetsjustert chi-kvadrattest.

Myelodysplastisk syndrom

Effekt og sikkerhet av lenalidomid ble evaluert hos pasienter med transfusjonsrelatert anemi grunnet lav- eller intermediær-1-risiko myelodysplastisk syndrom forbundet med cytogenetisk 5q-delesjonsavvik med eller uten andre cytogenetiske avvik, i to hovedstudier: en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie med tre armer med to doser av oral

lenalidomid (10 mg og 5 mg) mot placebo (MDS-004), og en multisenter, enkeltarmet, åpen fase II-studie med lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

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

I MDS-004 studien hvor 205 pasienter ble randomisert likt til å få 10 mg eller 5 mg lenalidomid eller placebo, besto den primære effektanalysen av en sammenligning av transfusjonsuavhengighetsgraden i gruppene med 10 mg og 5 mg lenalidomid mot placebogruppen (dobbelblindet fase 16 til 52 uker og åpen inntil totalt 156 uker). Pasienter som ikke hadde tegn til i det minste en liten erytroidrespons etter 16 uker skulle seponere behandlingen. Pasienter som hadde tegn til i det minste en liten erytroidrespons kunne fortsette med behandlingen til erytroid tilbakefall, sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som innledningsvis fikk placebo eller 5 mg lenalidomid og ikke fikk i det minste en liten erytroidrespons etter 16-ukers behandling fikk anledning til å bytte fra placebo til 5 mg lenalidomid eller fortsette med lenalidomidbehandling i høyere dose (5 mg til 10 mg).

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

Tabell 10. Sammendrag av effektresultater – studiene MDS-004 (dobbelblindet fase) og MDS-003, ”intent-to-treat”-populasjon Endepunkt

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mantelcellelymfom

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

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

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

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

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

Tabell 11. Sammendrag av effektresultater – studie MCL-002, ”intent-to-treat”-populasjon

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

	Lenalidomidgruppen n=170	Kontrollgruppen n=84
p-verdi ^c	0,043	
Varighet av respons, median^a [95 % KI] (uker)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Totaloverlevelse		
HR [95 % KI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Sekvensiell log-rank test, p-verdi	0,520	

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

^a Median er basert på KM-estimat

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med lenalidomid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved myelomatose, myelodysplastisk syndrom og mantelcellelymfom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

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

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

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

Eldre personer

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Andre underliggende faktorer

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Lenalidomid har potensiale for akutt toksisitet; minste letale doser etter oral administrasjon var > 2 000 mg/kg/dag hos gnagere. Gjentatt oral administrasjon av 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i inntil 26 uker frembrakte en reversibel behandlingsrelatert økning av mineraliseringen i nyrebekkenet ved alle 3 doseringer, mest fremtredende hos hunner. Nivå uten observerte bivirkninger ("No observed adverse effect level", NOAEL) ble vurdert til å være mindre enn 75 mg/kg/dag, og det er ca. 25 ganger høyere enn daglig eksponering hos mennesker basert på AUC-eksponering. Gjentatt oral administrasjon av 4 og 6 mg/kg/dag til aper i inntil 20 uker resulterte i dødelighet og signifikant toksisitet (markert vekttap, redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater, blødninger i flere organer, gastrointestinal inflammasjon, lymfoid atrofi og benmargsatrofi). Gjentatt oral administrasjon av 1 og 2 mg/kg/dag til aper i inntil 1 år frembrakte reversible endringer i benmargcellularitet, en lett reduksjon av myeolid/erytroidcelleforholdet og tymusatrofi. Lett suppresjon av antallet hvite blodceller ble observert ved 1 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent den samme dose hos mennesker basert på sammenlikninger av AUC.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall

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

Gelatin

Titandioksid (E171)

Indigokarmin (E132)

Jernoksid, gult (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg harde kapsler

Gelatin

Titandioksid (E171)

Revlimid 7,5 mg harde kapsler

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid gult (E172)

Revlimid 15 mg harde kapsler

Gelatin

Titandioksid (E171)

Indigokarmin (E132)

Trykkfarge

Skjellakk

Propylenglykol

Jernoksid, svart (E172)

Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyvinylklorid (PVC) / polyklortrifluoretylen (PCTFE) / blisterpakninger av aluminiumsfolie inneholdende 7 harde kapsler.

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

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

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

Pakningsstørrelse på 21 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør returneres til apoteket for trygg destruksjon i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Revlimid 2,5 mg harde kapsler

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg harde kapsler

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg harde kapsler

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg harde kapsler

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg harde kapsler

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg harde kapsler

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg harde kapsler

EU/1/07/391/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 16. februar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

1. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem med vedkommende nasjonale myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:

- alle leger, som har til hensikt å foreskrive Revlimid, og alle apotek som kan levere ut Revlimid, mottar en direkte meddelelse til helsepersonell som beskrevet under, før lanseringen.
 - alt helsepersonell som har til hensikt å forskrive (og utlevere) Revlimid, mottar en legeinformasjonspakke før legemidlet forskrives (og hvor det er passende og i samsvar med vedkommende nasjonal myndighet, før legemidlet utleveres). Legeinformasjonspakken skal ha følgende innhold:
 - Opplysende helsepersonellsett
 - Opplysningsbrosjyrer for pasienter
 - Pasientkort
 - Preparatomtale (SPC), pakningsvedlegg og merking
2. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal implementere et graviditetsforebyggende program (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) i hvert medlemsland. Detaljene i PPP skal avtales med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland og settes i verk før markedsføringen av produktet.
 3. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale den endelige teksten av den direkte meddelelsen til helsepersonell og innholdet i legeinformasjonspakken med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland og forsikre at materialet inneholder hovedelementene som beskrevet under.
 4. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal godta implementeringen av pasientkortsystemet i hvert medlemsland.
 5. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal også avtale med vedkommende nasjonale myndighet i hvert medlemsland:
 - Detaljene for implementeringen av MDS sikkerhetsstudie etter autorisasjon (MDS PASS)
 - Oppretting av nasjonale forholdsregler for å bedømme samsvaret med PPP.

Hovedelementer som bør være inkludert

Direkte meddelelser til helsepersonell

Den direkte meddelelsen til helsepersonell skal bestå av to deler:

- En hovedtekst fastsatt av CHMP
- Spesifikke nasjonale krav som er avtalt med vedkommende nasjonale myndighet vedrørende:
 - Distribusjonen av produktet
 - For å sikre at alle egnede tiltak er iverksatt før Revlimid utleveres

Opplysende helsepersonellsett

Det opplysende helsepersonellsettet skal inneholde følgende elementer:

- Kort bakgrunnsinformasjon om lenalidomid og dets godkjente indikasjon
- Dosering
- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering på grunn av teratogen virkning av lenalidomid hos dyr og forventet teratogen virkning av lenalidomid hos mennesker, inkludert en oppsummering av resultater av studien CC-5013-TOX-004
- Helsepersonellsets forpliktelser med hensyn til å skrive ut Revlimid
 - Nødvendigheten av å gi pasienten forståelig råd og rettledning
 - At pasienter skal være i stand til å oppfylle kravene til sikker bruk av Revlimid
 - Nødvendigheten av å gi pasientene egnede opplysningsbrosjyrer for pasienter og pasientkort

- Sikkerhetsråd som er relevante for alle pasienter
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for nøytropeni og trombocytopeni, inkludert insidensrate fra kliniske utprøvinger
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for hudreaksjoner
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for overfølsomhet og angioødem
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for tromboembolisk risiko, inkludert insidensrate fra kliniske utprøvinger og erfaring etter markedsføring
 - Beskrivelse og behandlingsprosedyrer for leversykdom
 - Bruk hos pasienter med nyresvikt
 - Destruksjon av uønskede legemidler
 - Spesielle ordninger for foreskrivning av Revlimid for utlevering i de enkelte land
 - Beskrivelse av risiko for tumor flare-reaksjon hos MCL-pasienter
 - Forklaring av risiko for nevropati ved lang tids bruk
 - Beskrivelse av risiko for progresjon til AML hos MDS-pasienter, inkludert insidensrate fra kliniske utprøvinger
 - Beskrivelse av risiko for SPM
- Beskrivelse av PPP og kategorisering av pasienter basert på kjønn og fertilitet
 - Algoritme for implementering av PPP
 - Definisjon av fertile kvinner og tiltak som legen bør iverksette dersom hun/han ikke er sikker
- Råd om sikkerhet for fertile kvinner
 - Nødvendigheten av å hindre fostereksposering
 - Beskrivelse av PPP
 - Nødvendigheten av adekvat prevensjon (selv om kvinnen har amenoré) og definisjon av adekvat prevensjon
 - Graviditetstestregime
 - Råd om egnede tester
 - Før behandlingen startes
 - Basert på prevensjonsmetode under behandling
 - Etter avsluttet behandling
 - Nødvendigheten av å stoppe behandlingen med Revlimid straks det er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheten av straks å informere den behandlende legen om mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhet for menn
 - Nødvendigheten av å hindre fostereksposering
 - Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis den seksuelle partneren er en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått vasktomi)
 - Under behandling med Revlimid
 - I en uke etter siste dose.
 - Det vil si at han må informere sin behandlende lege om det umiddelbart, dersom hans partner blir gravid mens han tar Revlimid eller kort tid etter at han har sluttet å ta Revlimid.
- Nødvendige tiltak ved graviditet
 - Instruksjoner om å stoppe behandlingen med Revlimid straks det er mistanke om graviditet
 - Nødvendigheten av å oppsøke lege som er spesialist eller med erfaring i teratologi og diagnostisering av dette for evaluering og rådgivning
 - Detaljert informasjon om lokal kontakt for rapportering av mistenkt graviditet
 - Skjema for graviditetsrapportering
- Kontrolliste for legene for å sikre at pasientene får korrekt rettleiding vedrørende behandling, prevensjonsmetoder og prevensjon mot graviditet passende for deres kjønn og fertilitetsstatus
- Detaljer vedrørende MDS PASS som understreker at før forskrivning av Revlimid, skal helsepersonell inkludere MDS-pasienter i PASS
- Skjemaer for rapportering av bivirkninger

Opplysningsbrosjyrer for pasienter

Det bør finnes 3 typer opplysningsbrosjyrer for pasienter:

- Brosjyre for kvinnelige fertile pasienter og deres partnere
- Brosjyre for kvinnelige pasienter som ikke er fertile
- Brosjyre for mannlige pasienter

Alle pasientbrosjyrer bør inneholde følgende elementer:

- At lenalidomid er teratogent hos dyr og er forventet å være teratogent hos mennesker
- At Revlimid kan forårsake nøytropeni og trombocytopeni, og nødvendigheten av regelmessige blodprøver
- At Revlimid kan forårsake venøs og arteriell tromboemboli
- Beskrivelse av pasientkortet og nødvendigheten av det
- Destruksjon av uønskede legemidler
- Veiledning i håndtering av lenalidomid for pasienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer
- Nasjonale eller andre gjeldende spesifikke forskrifter for at det skal kunne gis resept på Revlimid
- At pasienten ikke skal gi Revlimid til andre
- At pasienten ikke skal donere blod
- At pasienten bør fortelle legen om eventuelle bivirkninger
- At det gjennomføres en studie for å innhente informasjon vedrørende legemidlets sikkerhet og for å overvåke riktig bruk; og at MDS-pasienter skal inkluderes i studien før oppstart av behandling med Revlimid

Følgende informasjon skal også stå i den aktuelle brosjyren:

Brosjyre for kvinnelige fertile pasienter

- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
- Beskrivelse av PPP
- Nødvendigheten av adekvat prevensjon og definisjon av adekvat prevensjon
- Graviditetstestregime
 - Før behandlingen startes
 - Under behandlingen, hver 4. uke unntatt ved bekreftet eggledersterilisasjon
 - Etter avsluttet behandling
- Nødvendigheten av å stoppe behandlingen med Revlimid straks det er mistanke om graviditet
- Nødvendigheten av å ta kontakt med lege straks det er mistanke om graviditet.

Brosjyre for mannlige pasienter

- Nødvendigheten av å hindre fostereksponeering
- Nødvendigheten av å bruke kondomer hvis den seksuelle partneren er en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått vaskotomi)
 - Under behandling med Revlimid
 - I en uke etter siste dose.
- At pasienten skal informere sin behandlende lege om det umiddelbart hvis partneren blir gravid

Pasientkort

Pasientkortet skal inneholde følgende elementer:

- Bekreftelse av at korrekt rettledning har funnet sted
- Dokumentasjon av fertilitetsstatus
- Datoer for og resultater av graviditetstester
-
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
En ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring hos pasienter med myelodysplastisk syndrom (MDS) behandlet med lenalidomid, for å samle sikkerhetsdata på bruk av lenalidomid hos MDS-pasienter og overvåke ikke godkjent bruk.	Årlige sikkerhetsoppdateringer med PSUR Endelig rapport av studieresultater: 31. desember 2022
En ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (NDMM), hvor transplantasjon ikke er aktuelt, behandlet med lenalidomid, for å samle sikkerhetsdata på bruk av lenalidomid hos NDMM-pasienter	Årlige sikkerhetsoppdateringer med PSUR Endelig rapport av studieresultater: 01. desember 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revlimid 2,5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 2,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 harde kapsler
21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 2,5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revlimid 5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 harde kapsler
21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revlimid 7,5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 7,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/391/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 7,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 7,5 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 10 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 10 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 eller 21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukte legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 10 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 15 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 15 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 eller 21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 15 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revlimid 20 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 20 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/391/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 20 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revlimid 25 mg harde kapsler
lenalidomid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 25 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

21 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lenalidomid forventes å skade ufødte barn.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Returner ubrukke legemidler til apoteket.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/391/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revlimid 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)
BLISTERPAKNINGER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revlimid 25 mg harde kapsler
lenalidomid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celgene Europe Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

lenalidomid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- **Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.**
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Revlimid er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revlimid
3. Hvordan du bruker Revlimid
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revlimid
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Revlimid er og hva det brukes mot

Hva Revlimid er

Revlimid inneholder virkestoffet lenalidomid. Dette legemidlet tilhører en gruppe legemidler som påvirker måten immunsystemet virker på.

Hva Revlimid brukes mot

Revlimid brukes hos voksne mot:

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

Myelomatose

Myelomatose er en form for benmargskreft som påvirker en type hvite blodceller som kalles plasmaceller. Plasmacellene samles opp i benmargen og deler seg, og kommer ut av kontroll. Dette kan skade skjelettet og nyrene.

Myelomatose kan som regel ikke helbredes. Tegn og symptomer kan imidlertid reduseres kraftig eller forsvinne i perioder. Dette kalles "respons".

Nydiagnostisert myelomatose – hos pasienter som har gjennomgått en benmargstransplantasjon

Revlimid brukes alene som vedlikeholdsbehandling etter tilstrekkelig bedring hos pasienten etter benmargstransplantasjon

Nydiagnostisert myelomatose – hos pasienter som ikke kan behandles med benmargstransplantasjon

Revlimid tas sammen med andre legemidler:

- et betennelsesdempende legemiddel kalt deksametason
- en cellegiftbehandling kalt melfalan, og
- et immundempende legemiddel kalt prednison.

Du skal ta disse andre legemidlene ved oppstart av behandlingen, og deretter fortsette å ta kun Revlimid.

Dersom du er 75 år eller eldre, eller har moderate til alvorlige nyreproblemer, kommer legen din til å undersøke deg nøye før behandling starter.

Myelomatose – hos pasienter som har fått behandling tidligere

Revlimid tas sammen med et betennelsesdempende legemiddel kalt "deksametason".

Revlimid kan forhindre at tegn og symptomer ved myelomatose forverres. Det er også vist å forsinke at myelomatose kommer tilbake etter behandling.

Myelodysplastisk syndrom

MDS er en gruppe av mange forskjellige blod- og benmargssykdommer. Blodcellene blir unormale og fungerer ikke som de skal. Pasienter kan få forskjellige tegn og symptomer, inkludert lavt antall røde blodceller (anemi) og behov for blodoverføring, og være utsatt for infeksjon.

Revlimid brukes alene til å behandle voksne pasienter som har fått diagnosen MDS, når følgende gjelder:

- du trenger regelmessige blodoverføringer til behandling av lavt nivå av røde blodceller (transfusjonsavhengig anemi)
- du har en forstyrrelse i cellene i benmargen som kalles 'isolert cytogenetisk 5q-delesjonsavvik'. Dette innebærer at kroppen din ikke produserer tilstrekkelig med friske blodceller.
- andre behandlinger som er brukt tidligere egner seg ikke eller virker ikke godt nok.

Revlimid kan øke antallet av friske røde blodceller som kroppen produserer ved å redusere antall unormale celler:

- dette kan redusere antall nødvendige blodoverføringer. Det er mulig at du ikke vil ha behov for blodoverføring.

Mantelcellelymfom

MCL er en form for kreft i en del av immunsystemet (lymfeweve). Den påvirker en type hvite blodceller som kalles B-lymfocytter eller B-celler. MCL er en sykdom hvor B-cellene vokser ukontrollert og bygges opp i lymfevevet, benmargen og blodet.

Revlimid brukes alene til å behandle voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre legemidler.

Hvordan Revlimid virker

Revlimid virker ved å påvirke kroppens immunsystem og angripe kreften direkte. Den virker på flere ulike måter:

- ved å hindre kreftcellene i å utvikle seg
- ved å stanse blodkar som vokser i kreften
- ved å stimulere en del av immunsystemet til å angripe kreftcellene.

2. Hva du må vite før du bruker Revlimid

Bruk ikke Revlimid:

- Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, **ettersom Revlimid forventes å skade ufødte barn** (se avsnitt 2, "Graviditet, amming og prevensjon – informasjon til kvinner og menn").
- Dersom du er i stand til å bli gravid, med mindre du iverksetter alle nødvendige tiltak for å hindre at du blir gravid (se avsnitt 2 "Graviditet, amming og prevensjon – informasjon til kvinner og menn"). Dersom du er i stand til å bli gravid, vil legen din ved hver forskrivning notere at de nødvendige tiltak er iverksatt, og bekrefte dette.
- Dersom du er allergisk overfor lenalidomid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror at du kan være allergisk, må du spørre legen om råd.

Dersom noe av dette gjelder for deg, må du ikke bruke Revlimid. Rådfør deg med legen dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Revlimid dersom:

- du har hatt blodpropper - du har en økt risiko for å få blodpropp i venene og arteriene under behandlingen
- du har tegn på en infeksjon, som hoste eller feber
- du har eller tidligere har hatt virusinfeksjon, særlig hepatitt B-infeksjon, varicella zona, HIV. Rådfør deg med legen din dersom du er i tvil. Behandling med Revlimid kan medføre at virus blir aktive igjen hos pasienter som er bærere av virus, og medføre tilbakefall av infeksjonen. Legen bør sjekke om du har hatt hepatitt B-infeksjon
- du har nyreproblemer - legen din kan justere dosen av Revlimid
- du har hatt et hjerteinfarkt, hatt en blodpropp, eller dersom du røyker, har høyt blodtrykk eller høyt kolesterolnivå
- du har hatt en allergisk reaksjon ved bruk av talidomid (et annet legemiddel som brukes til behandling av myelomatose), som utslett, kløe, hevelser, svimmelhet og pustevansker
- du har opplevd en kombinasjon av noen av de følgende symptomene tidligere: utslett i ansiktet eller utvidet utslett, rød hud, høy feber, influensalignende symptomer, forstørrede lymfeknuter (tegn på alvorlig hudreaksjon kalt legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), se også avsnitt 4, "Mulige bivirkninger").

Dersom noe av dette gjelder for deg, må du informere legen før du begynner med behandling.

Dersom du har MDS, kan du være mer utsatt for å få en mer alvorlig tilstand som kalles akutt myeloid leukemi (AML). I tillegg er det ikke kjent hvordan Revlimid påvirker risikoen for at du får AML. Legen kan derfor ta prøver for å sjekke for tegn som bedre kan forutsi sannsynligheten for at du får AML under behandlingen med Revlimid.

Prøver og undersøkelser

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver av deg før og under behandlingen med Revlimid, fordi Revlimid kan føre til en reduksjon av antallet blodceller som bekjemper infeksjon (hvite blodceller) og hjelper blodet å koagulere (blodplater). Legen din vil be deg om å ta en blodprøve:

- før behandlingen
- hver uke i løpet av de første 8 ukene av behandlingen (for pasienter med MCL vil dette forekomme annenhver uke i syklus 3 og 4, deretter ved oppstart av hver syklus)
- deretter minst én gang hver måned.

For pasienter med MCL som tar Revlimid

Legen din vil be deg om å ta en blodprøve:

- før behandlingen
- hver uke i løpet av de første 8 ukene av behandlingen (2 sykluser)

- deretter annenhver uke i syklus 3 og 4 (se avsnitt 3 "Behandlingssyklus" for mer informasjon)
- deretter ved starten på hver syklus og
- minst én gang hver måned.

Legen kan undersøke om du har stor samlet svulstmengde i kroppen, inkludert benmargen. Dette kan gi en tilstand hvor svulsten brytes ned og gir uvanlige blodnivåer av stoffer som kan medføre nyresvikt (denne tilstanden kalles 'tumorlysesyndrom').

Legen kan undersøke deg for hudforandringer som røde flekker eller utslett.

Legen din kan komme til å justere doseringen av Revlimid eller stoppe behandlingen ut fra resultatene av blodprøvene og allmenntilstanden din. Dersom du er nydiagnostisert kan legen også vurdere behandlingen ut fra alderen din og andre tilstander du allerede har.

Bloddonasjon

Du må ikke donere blod under behandlingen og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet.

Barn og ungdom

Revlimid er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Eldre og personer med nyreproblemer

Dersom du er 75 år eller eldre, eller har moderate til alvorlige nyreproblemer, kommer legen din til å undersøke deg nøye før behandlingen starter.

Andre legemidler og Revlimid

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Revlimid kan påvirke måten visse andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Revlimid virker på.

Rådfør deg særlig med lege eller sykepleier dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- visse legemidler som brukes til å hindre graviditet, som p-piller, da de kan slutte å virke
- visse legemidler som brukes mot hjerteproblemer – som digoksin
- visse legemidler som brukes til å fortynne blodet – som warfarin

Graviditet, amming og prevensjon – informasjon til kvinner og menn

Graviditet

For kvinner som bruker Revlimid

- Du må ikke bruke Revlimid dersom du er gravid, ettersom det forventes å være skadelig for det ufødte barnet.
- Du må ikke bli gravid mens du bruker Revlimid. Derfor må du bruke effektive prevensjonsmetoder hvis du er en fertil kvinne (se "Prevensjon" nedenfor).
- Dersom du blir gravid under behandlingen med Revlimid, må du stoppe behandlingen og omgående informere legen din.

For menn som bruker Revlimid

- Hvis partneren din blir gravid mens du tar Revlimid, må du omgående informere legen din. Partneren din bør ta kontakt med lege.
- Du må også bruke effektive prevensjonsmetoder (se "Prevensjon" nedenfor).

Amming

Du skal ikke amme når du tar Revlimid, ettersom det ikke er kjent om Revlimid går over i morsmelk hos mennesker.

Prevensjon

For kvinner som bruker Revlimid

Før du starter behandlingen, spør legen om du er i stand til å bli gravid, selv om du tror at det er usannsynlig.

Dersom du er i stand til å bli gravid

- vil du måtte ta graviditetstester under overvåkning av legen din (før hver behandling, hver 4. uke under behandlingen og 4 uker etter at behandlingen er avsluttet) untatt når det er bekreftet at egglederne er klippet over og forseglet, for å hindre at egg når fram til livmoren (eggledersterilisering)

OG

- du må bruke effektive prevensjonsmetoder i 4 uker før behandlingen starter, under behandlingen og i inntil 4 uker etter at behandlingen er avsluttet. Legen din vil gi råd om prevensjonsmetoder som passer for deg.

For menn som bruker Revlimid

Revlimid overføres til mannens sæd. Dersom din kvinnelige partner er gravid eller i stand til å bli gravid, og hun ikke bruker effektiv prevensjon, må du bruke kondom under behandlingen og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet, selv om du har fått vasketomi (sterilisering).

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom du opplever ørhet, tretthet, søvnighet, svimmelhet eller har uklart syn etter bruk av Revlimid.

Revlimid inneholder laktose

Revlimid inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Revlimid

Revlimid skal gis til deg av helsepersonell med erfaring innen behandling av myelomatose, MDS eller MCL.

- Når Revlimid brukes til behandling av myelomatose hos pasienter som ikke kan behandles med benmargstransplantasjon eller som har gjennomgått andre behandlinger tidligere, tas det sammen med andre legemidler (se avsnitt 1 "Hva Revlimid brukes mot").
- Når Revlimid brukes til behandling av myelomatose hos pasienter som har gjennomgått en benmargstransplantasjon eller til å behandle pasienter med MDS eller MCL, tas det alene.

Bruk alltid Revlimid nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du bruker Revlimid sammen med andre legemidler, finner du mer informasjon om deres bruk og virkning i pakningsvedlegget til disse legemidlene.

Behandlingssyklus

Revlimid tas på bestemte dager i løpet av 4 uker (28 dager).

- Hver periode på 28 dager kalles en "behandlingssyklus".
- Avhengig av syklusdag skal du ta ett eller flere av legemidlene, men noen dager skal du ikke ta noen av legemidlene.
- Etter at du har fullført en 28-dagers syklus, skal du starte med en ny "syklus" de neste 28 dagene.

Hvor mye Revlimid du skal ta

Før du starter behandlingen forteller legen deg:

- hvor mye Revlimid du skal ta
- hvor mye av de andre legemidlene du eventuelt skal ta sammen med Revlimid
- på hvilke dager av behandlingssyklusen du skal ta hvert legemiddel.

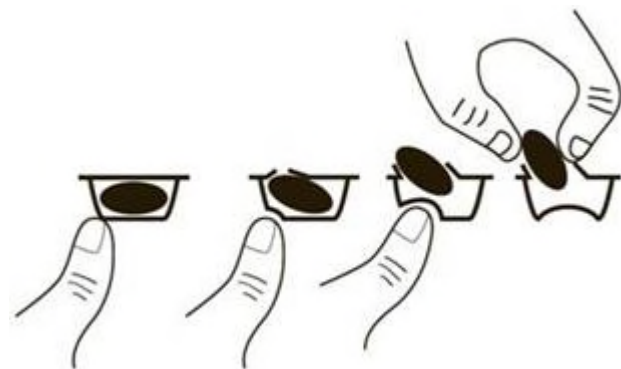
Hvordan og når du bruker Revlimid

- Svelg kapslene hele, helst med vann.
- Ikke knus, åpne eller tygg kapslene. Dersom pulver fra en knust Revlimid kapsel kommer i kontakt med huden, skal huden omgående vaskes grundig med såpe og vann.
- Kapslene kan tas både sammen med og uten mat.
- Du bør ta Revlimid på omtrent samme tid på de fastsatte dagene.

Bruk av Revlimid

Slik tar du kapselen ut av blisterpakningen:

- press den gjennom folien ved å trykke bare den ene enden av kapselen ut
- ikke trykk på midten av kapselen, da dette kan ødelegge den



Varigheten av behandlingen med Revlimid

Revlimid tas i behandlingssykluser. Hver syklus varer 28 dager (se ovenfor "Behandlingssyklus"). Du bør fortsette behandlingssyklusene til legen din gir deg beskjed om å stoppe.

Dersom du tar for mye av Revlimid

Dersom du tar for mye av Revlimid i forhold til det som er foreskrevet, må du omgående informere legen din.

Dersom du har glemt å ta Revlimid

Dersom du har glemt å ta Revlimid til vanlig tid, og

- det har gått mindre enn 12 timer – ta kapselen straks.
- det har gått mer enn 12 timer – ikke ta kapselen. Ta neste kapsel til vanlig tid neste dag.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger som kan ramme flere enn 1 av 10 personer (svært vanlige)

Revlimid kan redusere antallet hvite blodceller som bekjemper infeksjoner og antallet blodceller som hjelper blodet å koagulere (blodplater), noe som kan føre til blødningsforstyrrelser, for eksempel neseblødning og blåmerker. Revlimid kan også forårsake blodpropp i venene (trombose).

Derfor må **du omgående fortelle legen din** om det dersom du opplever:

- feber, frysninger, sår hals, hoste, munnsår eller andre symptomer på infeksjon, inkludert i blodbanen (blodforgiftning)
- blødninger eller blåmerker uten at du har skadet deg
- brystmerter eller bensmerter
- kortpustethet

Andre bivirkninger

Det er viktig å være klar over at et lite antall pasienter kan utvikle andre typer kreft, og det er mulig at denne risikoen kan øke ved behandling med Revlimid. Derfor bør legen overveie fordelene og risikoene nøye når du får forskrevet Revlimid.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- En reduksjon av antall røde blodceller, som kan føre til anemi, som fører til tretthet og svakhet
- Forstoppelse, diaré, kvalme, rødhet i huden, utslett, oppkast, muskelkramper, muskelsmerter, bensmerter, leddsmerter, tretthet, hevelse i hele kroppen, inkludert hevelse i armer og ben
- Feber og influensaliknende symptomer, inkludert feber, muskelsmerter, hodepine, øreverk og frysninger
- Nummenhet, kribling eller brennende følelse i huden, smerter i hender eller føtter, svimmelhet, skjelving, smaksforstyrrelser
- Brystmerter som stråler til armer, hals, kjeve, rygg eller mage, svetting og åndenød, kvalme eller oppkast, som kan være symptomer på et hjerteanfall (hjerteinfarkt)
- Redusert appetitt
- Lavt kaliumnivå i blodet
- Smerter i bena (som kan være et symptom på trombose), brystmerter eller kortpustethet (som kan være et symptom på blodpropper i lungene, kalt lungeemboli)
- Alle typer infeksjoner
- Infeksjon i lunger og øvre luftveier, kortpustethet
- Uklart syn
- Tilsløring av øyet (grå stær)
- Nyreproblemer
- Endringer i et protein i blodet som kan medføre hevelser i blodårer (vaskulitt)
- Økt blodsukkernivå (diabetes)
- Hodepine
- Tørr hud
- Magesmerter
- Humørforandringer, søvnvansker

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- Infeksjon i bihulene som omgir nesen
- Blødninger fra tannkjøtt, mage eller tarm
- Økning av smerter, svulsttørrelse, rødhet rundt svulsten
- Økt blodtrykk eller blodtrykksfall, langsom, hurtig eller uregelmessig hjerterefreknens
- Mørkfarging av huden
- Hudutslett, hudsprekker, avflassing eller avskalling av hud
- Elveblest, kløe, økt svetting, væsketap
- Sår, betent munn, munntørrhet, svelgevansker
- Halsbrann
- Produksjon av mye mer eller mye mindre urin enn vanlig (som kan være et symptom på nyresvikt), blod i urinen
- Kortpustethet, særlig i liggende stilling (som kan være et symptom på hjertesvikt)
- Vansker med å få ereksjon
- Slag, besvimelse
- Muskelsvakhet
- Leddhevelse

- Endringer av tyreoidahormon i blodet, lavt nivå av kalsium, fosfat eller magnesium i blodet
- Depresjon
- Døvhets
- Unormale leverfunksjonsprøver
- Dårlig balanse, vanskeligheter med å bevege seg
- Øresus (tinnitus)
- Overskudd av jern i kroppen
- Tørste
- Forvirring
- Tannpine
- Vekttap

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- Blødninger inni hodet
- Problemer med sirkulasjonssystemet
- Synstap
- Redusert sexlyst
- Produksjon av store mengder urin med bensmerter og svakhet, som kan være symptomer på en nyresykdom (Fanconis syndrom)
- Magesmerter, oppblåst mage eller diaré, som kan være symptomer på betennelse i tykktarmen (kalt kolitt eller tyflitt)
- Produksjon av mye mer eller mye mindre urin enn vanlig, som kan være et symptom på en type nyreproblem (kalt nyretubulinekrose)
- Endret hudfarge, følsomhet overfor sollys
- Visse typer hudkreft
- Elveblest, utslett, hevelse i øyne, munn eller ansikt, pustevansker eller kløe, som kan være symptomer på en allergisk reaksjon

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer):

- Alvorlig allergisk reaksjon som kan starte som utslett på ett område, men spre seg med kraftig hudtap over hele kroppen (Stevens-Johnsons syndrom og/eller toksisk epidermal nekrolyse)
- Tumorlysesyndrom, stoffskiftekomplikasjoner som kan oppstå ved kreftbehandling og noen ganger selv uten behandling. Disse komplikasjonene skyldes nedbrytningproduktene fra døende kreftceller og kan omfatte følgende: endret blodsammensetning, høyt kalium, fosfor, urinsyre og lavt kalsium, som medfører endret nyrefunksjon, hjertebank, kramper og av og til dødsfall

Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall personer):

- Plutselige, eller lette men forverrede smerter i øvre del av magen og/eller ryggen, som varer noen få dager, eventuelt med kvalme, oppkast, feber og høy puls. Disse symptomene kan skyldes betennelse i bukspyttkjertelen.
- Pipende utpust, kortpustethet eller tørrhoste, som kan være symptomer forårsaket av betennelse i lungevev.
- Guldfarging av huden, slimhinner eller øynene (gulsott), blek avføring, mørk urin, kløe i huden, utslett, smerter eller hevelse i magen, som kan være symptomer på leverskade (leversykdom).
- Sjeldne tilfeller av muskelnedbrytning (muskelsmerter, svakhet eller hevelser) som kan medføre nyreproblemer (rabdomyolyse) er observert, noen av dem når Revlimid gis sammen med et statin (en type kolesterolsenkende legemidler).
- En tilstand som rammer huden og skyldes betennelse i små blodårer, sammen med smerter i leddene og feber (leukocytoklastisk vaskulitt).

- Ødeleggelse av veggen i magesekken eller tarmen. Dette kan føre til svært alvorlig infeksjon. Si fra til legen dersom du har alvorlige magesmerter, feber, kvalme, brekninger, blod i avføringen eller endringer i avføringsmønsteret.
- Virusinfeksjoner, inkludert tilbakefall av herpes zoster (også kjent som "helvetesild", en virussykdom som gir smertefulle hudutslett med blemmer) og hepatitt B-infeksjon (som kan medføre gulning av hud og øyne, mørkebrun urin, smerter i høyre side av magen, feber og kvalme eller oppkast).
- Omfattende utslett, høy kroppstemperatur, forhøyede leverenzymmer, avvik i blodet (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og involvering av andre organer (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, som også kalles DRESS eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom). Slutt å bruke lenalidomid hvis du utvikler disse symptomene, og kontakt legen din eller søk legehjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale medlesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Revlimid

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller tegn på manipulering av pakningen.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Returner ubrukte legemidler til apoteket. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revlimid

Revlimid 2,5 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 2,5 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171), indigokarmin (E132) og gult jernoksid (E172)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 5 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 5 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin og titandioksid (E171)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 7,5 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 7,5 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat

- Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172)
- Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 10 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 10 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171), indigokarmin (E132) og gult jernoksid (E172)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 15 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 15 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171) og indigokarmin (E132)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 20 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 20 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin og titandioksid (E171), indigokarmin (E132) og gult jernoksid (E172)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Revlimid 25 mg harde kapsler:

- Virkestoff er lenalidomid. Hver kapsel inneholder 25 mg lenalidomid.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: vannfri laktose (se avsnitt 2), mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
 - Kapselskall: gelatin og titandioksid (E171)
 - Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Hvordan Revlimid ser ut og innholdet i pakningen

Revlimid 2,5 mg harde kapsler er blågrønne/hvite, med "REV 2.5 mg" påtrykt.

Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder én eller tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 7 eller 21 kapsler per pakning.

Revlimid 5 mg harde kapsler er hvite, med "REV 5 mg" påtrykt.

Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder én eller tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 7 eller 21 kapsler per pakning.

Revlimid 7,5 mg harde kapsler er svakt gule/hvite, med "REV 7.5 mg" påtrykt.

Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 21 kapsler per pakning.

Revlimid 10 mg harde kapsler er blågrønne/svakt gule, med "REV 10 mg" påtrykt.

Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 21 kapsler per pakning.

Revlimid 15 mg harde kapsler er svakt blå/hvite med "REV 15 mg" påtrykt.

Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 21 kapsler per pakning.

Revlimid 20 mg harde kapsler er blågrønne/svakt blå med "REV 20 mg" påtrykt.
Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 21 kapsler per pakning.

Revlimid 25 mg harde kapsler er hvite med "REV 25 mg" påtrykt.
Kapslene leveres i pakninger. Hver pakning inneholder tre blisterpakninger, hver blisterpakning med syv kapsler. Dette gir til sammen 21 kapsler per pakning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for lenalidomid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Signalet om legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ble avdekket av PRAC i forrige PSUR. Kumulativt fant gjennomgangen utført av innehaveren av markedsføringstillatelsen, 56 tilfeller av DRESS. Alle var alvorlige, men ikke dødelige, og hovedsakelig ved indikasjonen av multippelt myelom (MM) (76,8 %) fra rapportering etter markedsføring (50,0 %). Hendelsene var løst / i ferd med å løses i 73,2 % av tilfellene og påvirket behandlingen med lenalidomid i 89,2 % av tilfellene. Ved bruk av RegiSCAR-kriteriet var 23 av 56 tilfeller (41,1 %) sannsynlige (skåre 4–5) eller definitivt DRESS-syndrom (skåre >5), og 16 tilfeller (28,6 %) ble ansett som mulig DRESS (skåre 2–3). 31 tilfeller rapporterte organinvolvering (55,3 %). To (2) av de 56 tilfellene rapporterte et positivt utfall av ny administrering til tross for konfunderende faktorer. Blant de 54 gjenværende tilfellene rapporterte totalt 36 tilfeller et positivt utfall av seponering. Til tross for konfunderende tidligere/samtidig behandling rapportert hos 33 av de totalt 56 tilfellene (inkludert sulfametoksazol/trimetoprim (39,3 %) og allopurinol (18,0 %)) var 4 av de 36 tilfellene med positivt utfall ved seponering svært talende for et årsaksforhold med lenalidomid med tanke på diagnosekriterier, talende tid til forekomst, fravær av alternativ underliggende årsak rapportert og samtidig HHV-6-reakivering. Med hensyn til begge tilfellene fra kliniske studier, ble én i høy grad tilbakevist av kosuspekt strontiumrenalatbehandling. I det andre tilfellet, med samtidig kosuspekt allopurinol, kan ikke årsaksforholdet mellom lenalidomid og DRESS utelukkes i dette veldokumenterte tilfellet. Ingen ytterligere signifikant informasjon ble funnet fra de gjenværende 16 tilfellene, hvilket gav utilstrekkelig informasjon.

Basert på det høye antallet tilfeller, som alle var alvorlige, og der 40 % av tilfellene var med diagnose i henhold til RegiSCAR-kriteriet, og der årsaksforholdet med lenalidomid var svært sannsynlig, inkludert tilfeller med positivt utfall ved seponering / ny administrering, anses dette signalet som bekreftet, og produktinformasjonen må oppdateres i henhold til dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for lenalidomid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder lenalidomid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).