

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg eller 25 mg lenalidomid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er grøn mærket "2.5" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 4, længde 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler

Kapselhætten er blå, kapselkroppen er blå mærket "5" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 2, længde 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er brun mærket "7.5" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 1, længde 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er brun mærket "10" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 0, længde 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er blå mærket "15" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 2, længde 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er blå mærket "20" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 1, længde 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er brun mærket "25" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 0, længde 21 ± 1 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myelomatose

Lenalidomide Krka som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nydiagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.

Lenalidomide Krka som kombinationsbehandling med dexamethason, eller bortezomib og dexamethason eller melphalan og prednison (se pkt. 4.2) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvis de ikke er egnede til transplantation.

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantle celle lymfom

Lenalidomide Krka som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantle celle lymfom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Follikulært lymfom

Lenalidomide Krka i kombination med rituximab (anti-CD20-antistof) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere behandlet follikulært lymfom (grad 1-3a).

4.2 Dosering og administration

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

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

- Dosis skal justeres på basis af kliniske og laboratoriemæssige parametre (se pkt. 4.4).
- Dosisjustering under behandling og ved genstart på behandling anbefales ved håndtering af grad 3 eller 4 trombocytopeni, neutropeni eller anden grad 3 eller 4 toksicitet, der vurderes som værende relateret til lenalidomid.
- I tilfælde af neutropeni bør det overvejes at anvende vækstfaktorer til at behandle patienterne.
- Patienten kan tage en glemt dosis inden for de efterfølgende 12 timer. Hvis der er gået mere end 12 timer efter en glemt dosis, må patienten ikke tage dosen, men skal tage den næste dosis på det normale tidspunkt den efterfølgende dag.

Dosering

Nydiagnosticeret myelomatose (NDMM)

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

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

Anbefalet dosis

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

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

Dosisreduktionstrin

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

^a Dosisreduktion for de to produkter kan håndteres uafhængigt

Trombocytopeni

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

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

Absolute neutrophil count (ANC) - neutropeni

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

^a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

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

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, efterfulgt af lenalidomid og dexamethason indtil sygdomsprogression hos patienter, der ikke er egnede til transplantation

Indledende behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason må ikke startes, hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/l$, og/eller trombocytallet er $< 50 \times 10^9/l$.

Den anbefalede startdosis er lenalidomid 25 mg oralt én gang dagligt på dag 1-14 af hver 21-dages cyklus i kombination med bortezomib og dexamethason. Bortezomib skal administreres via subkutan injektion ($1,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverfladeareal) to gange ugentligt på dag 1, 4, 8 og 11 af hver 21-dages

cyklus. For yderligere oplysninger om dosis, tidsplan og dosisjusteringer af lægemidler administreret sammen med lenalidomid, se pkt. 5.1 og de relevante produktresuméer.

Op til otte 21-dages behandlingscykluser (24 uger med indledende behandling) anbefales.

Fortsat behandling: Lenalidomid i kombination med dexamethason indtil progression

Lenalidomid 25 mg oralt én gang dagligt skal fortsættes på dag 1-21 af gentagne 28-dages cykluser i kombination med dexamethason. Behandlingen skal fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisreduktionstrin

	Lenalidomid ^a
Startdosis	25 mg
Dosisniveau -1	20 mg
Dosisniveau -2	15 mg
Dosisniveau -3	10 mg
Dosisniveau -4	5 mg
Dosisniveau -5	2,5 mg

^a Dosisreduktion for alle produkterne kan udføres uafhængigt

Trombocytopeni

Når trombocytaltallet	Anbefalet forløb
Falder til $< 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid
Vender tilbage til $\geq 50 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt
For hvert efterfølgende fald til under $30 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 50 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid på det næste lavere dosisniveau én gang dagligt

Absolutte neutrofilital (ANC) - neutropeni

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

^a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

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

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

Anbefalet dosis

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

Dosisreduktionstrin

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

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

Trombocytopeni

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

Absolutte neutrofilal (ANC) - neutropeni

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

^a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes

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

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

Anbefalet dosis

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

Dosisreduktionstrin

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

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

Trombocytopeni

Når trombocytaltallet	Anbefalet forløb
-----------------------	------------------

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

Absolutte neutrofilital (ANC) - neutropeni

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

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

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

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

Anbefalet dosis

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

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

Dosisreduktionstrin

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

Trombocytopeni

Når trombocytallet	Anbefalet forløb
Først falder til $< 30 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1
For hvert efterfølgende fald til under $30 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 30 \times 10^9/l$	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2 eller -3) én gang dagligt. Doser ikke under 5 mg/dag

Absolutte neutrofilital (ANC) - neutropeni

Når ANC	Anbefalet forløb ^a
Først falder til $< 0,5 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når neutropeni er den eneste observerede toksicitet	Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved startdosis én gang dagligt

Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$, når andre dosisafhængige hæmatologiske toksiciteter end neutropeni observeres For hvert efterfølgende fald til under $< 0,5 \times 10^9/l$ Vender tilbage til $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved dosisniveau -1 én gang dagligt Afbryd behandlingen med lenalidomid Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 eller -3) én gang dagligt. Doser ikke under 5 mg/dag
---	--

^a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), og dosisniveauet for lenalidomid opretholdes.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

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

Anbefalet dosis

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

Dosisreduktionstrin

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

Trombocytopeni

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

Absolutte neutrofilital (ANC) - neutropeni

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

Seponering af lenalidomid

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

Mantle celle lymfom (MCL)

Anbefalet dosis

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

Dosisreduktionstrin

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

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

Trombocytopeni

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

Absolutte neutrofilital (ANC) - neutropeni

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

Folikulært lymfom (FL)

Lenalidomid-behandlingen må ikke startes, hvis ANC er $< 1 \times 10^9/l$ og/eller trombocytaltallet er $< 50 \times 10^9/l$, medmindre det er sekundært til lymfominfiltration af knoglemarven.

Anbefalet dosis

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 20 mg oralt én gang dagligt på dag 1 til 21 af gentagne 28-dages cyklusser i op til 12 behandlingscyklusser. Den anbefalede startdosis af rituximab er 375 mg/m^2 intravenøst (i.v.) hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver 28-dages cyklus i cyklus 2 til og med 5.

Dosisreduktionstrin

Startdosis	20 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -1	15 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -2	10 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage
Dosisniveau -3	5 mg én gang dagligt på dag 1-21 i hver cyklus på 28 dage

For dosisjusteringer som følge af toksicitet med rituximab henvises der til det relevante produktresumé.

Trombocytopeni

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

Vender tilbage til $\geq 50 \times 10^9/l$	Genoptag lenalidomid ved det næste lavere dosisniveau (dosisniveau -2, -3). Dosér ikke under dosisniveau -3
--	---

Absolutte neutrofilal (ANC) - neutropeni

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

^a Hvis neutropeni efter lægens skøn er den eneste toksicitet på et dosisniveau, tilføjes G-CSF

Mantle celle lymfom (MCL) eller follikulært lymfom (FL)

Tumorlysesyndrom (TLS)

Alle patienter bør få profylakse mod TLS (allopurinol, rasburicase eller tilsvarende i henhold til retningslinjerne på institutionen), og de skal være velhydrerede (oralt) i løbet af den første uge af den første cyklus, eller i en længere periode, efter klinisk indikation. Der skal tages kemiske laboratorieprøver ugentligt i løbet af den første cyklus, og derefter i henhold til klinisk indikation for at kontrollere for TLS hos patienterne.

Lenalidomid kan fortsættes (oprethold dosis) hos patienter med positive laboratorieprøver for TLS eller grad 1 klinisk TLS, eller lægen kan beslutte at nedsætte dosis med et dosisniveau og fortsætte med lenalidomid. Der skal iværksættes potent intravenøs hydrering og passende medicinsk behandling i henhold til lokal standardbehandling, indtil elektrolytforstyrrelserne er blevet korrigeret. Det kan være nødvendigt at behandle med rasburicase for at nedsætte hyperurikæmi. Det er lægens beslutning, om patienten skal indlægges.

Hos patienter med grad 2 til 4 klinisk TLS skal lenalidomid afbrydes, og der skal tages kemiske laboratorieprøver ugentligt eller efter klinisk indikation. Der skal iværksættes potent intravenøs hydrering og passende medicinsk behandling i henhold til lokal standardbehandling, indtil elektrolytforstyrrelserne er blevet korrigeret.

Det er lægens beslutning, om der skal behandles med rasburicase, eller om patienten skal indlægges.

Når TLS forbedres til grad 0, skal lenalidomid genstartes ved det næste lavere dosisniveau i henhold til lægens skøn (se pkt. 4.4).

Tumor-flare-reaktion

I henhold til lægens skøn kan lenalidomid fortsættes hos patienter med grad 1 eller 2 tumor-flare-reaktion (TFR) uden behandlingsafbrydelse eller dosisjustering. I henhold til lægens skøn kan der administreres behandling med nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), kortikosteroider i en begrænset periode og/eller narkotiske analgetika. Hos patienter med grad 3 eller 4 TFR afbrydes lenalidomid-behandlingen, og der påbegyndes behandling med NSAID'er, kortikosteroider og/eller narkotiske analgetika. Når TFR er bedret til \leq grad 1, genstartes behandlingen med lenalidomid ved det samme dosisniveau i resten af cyklussen. Patienterne kan behandles for symptomer i henhold til retningslinjerne for behandling af grad 1 og 2 TFR (se pkt. 4.4).

Alle indikationer

For andre grad 3 eller 4 toksiciteter, der bedømmes til at være relateret til lenalidomid, bør behandlingen stoppes og kun genstartes ved det næste lavere dosisniveau, når toksiciteten er vendt

tilbage til \leq grad 2, afhængig af lægens skøn.

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

Specielle populationer

Pædiatrisk population

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

Ældre

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose: patienter, der ikke er egnede til transplantation

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

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

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

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

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

Myelomatose: patienter, der har fået mindst én tidligere behandling

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantle celle lymfom

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

Folikulært lymfom

For patienter med folikulært lymfom behandlet med lenalidomid i kombination med rituximab svarer den samlede hyppighed af uønskede hændelser for patienter i alderen 65 år eller derover til hyppigheden for patienter under 65 år. Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i virkning mellem de 2 aldersgrupper.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat nyrefunktion og myelomatose, myelodysplastisk syndrom, mantle celle lymfom eller folikulært lymfom.

Følgende dosisjusteringer anbefales ved behandlingsstart og i løbet af behandlingen hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i sidste stadium. Der foreligger ingen fase 3 studieerfaring med nyresygdom i slutstadium (*end stage renal disease*, ESRD) (kreatininclearance < 30 ml/min, der kræver dialyse).

Myelomatose

Nyrefunktion (kreatininclearance)	Dosisjustering
Moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min ≤ kreatininclearance < 50 ml/min)	10 mg én gang dagligt ¹
Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende)	7,5 mg én gang dagligt ² 15 mg hver anden dag
Nyresygdom i slutstadium (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)	5 mg én gang dagligt. På dialysedage skal dosis administreres efter dialysen.

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

På dialyседage skal dosis administreres efter dialyse.		(dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser)
	Dosisniveau -2*	2,5 mg to gange ugentligt (dag 1 til 28 af gentagne 28-dages cyklusser)

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

Mantle celle lymfom

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

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

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

Follicular lymphoma

Nyrefunktion (kreatininclearance)	Dosisjustering (dag 1 til 21 i gentagne cyklusser på 28 dage)
Moderat nedsat nyrefunktion (30 ml/min ≤ kreatininclearance < 60 ml/min)	10 mg én gang dagligt ^{1,2}
Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, ikke dialysekrævende)	Ingen data tilgængelige ³
Nyresygdom i slutstadie (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (kreatininclearance < 30 ml/min, dialysekrævende)	Ingen data tilgængelige ³

¹ Dosis kan øges til 15 mg én gang dagligt efter 2 cyklusser, hvis patienten har tolereret behandlingen.

² For patienter, der får en startdosis på 10 mg, i tilfælde af dosisreduktion til behandling af en grad 3 eller 4 neutropeni eller trombocytopeni eller en anden grad 3 eller 4 toksicitet, som bedømmes til at være relateret til lenalidomid, må der ikke doseres under 5 mg hver anden dag eller 2,5 mg én gang dagligt.

³ Patienter med svært nedsat nyrefunktion eller ESRD var ekskluderet fra studiet.

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

Administration

Oral anvendelse.

Lenalidomide Krka bør indtages oralt på cirka samme tidspunkt på de planlagte dage. Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges (se pkt. 6.6). Kapslerne sluges hele, helst med vand, enten med eller uden mad.

Lenalidomid-kapslerne må ikke trykkes gennem foliet i blisterpakningen, da dette kan beskadige kapslen. Kapslen skal fjernes fra pakningen ved at folien trækkes af fra en enkelt blisterlomme.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når lenalidomid gives i kombination med andre lægemidler, henvises der til de relevante produktresuméer, før behandlingen påbegyndes.

Advarsel mht. graviditet

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

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

Kriterier for, at kvinder ikke er fertile

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

- Alder ≥ 50 år med naturlig amenoré i ≥ 1 år (amenoré som følge af cancerbehandling eller under amning udelukker ikke fertilitet).
- Tidlig menopause bekræftet af en speciallæge i gynækologi.
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi.
- XY-genotype, Turner-syndrom, uterus-agenesi.

Rådgivning

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

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

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

- Forstå den forventede teratogene risiko ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder.
- Forstå nødvendigheden af at bruge kondom ved seksuelt samvær med en gravid kvinde eller en kvinde i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (selv hvis manden er vasktommeret), under behandlingen og i mindst 7 dage efter dosisafbrydelser og/eller efter behandlingsophør.
- Forstå, at hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han tager lenalidomid eller kort efter, han er holdt op med at tage lenalidomid, skal han straks informere sin behandlende læge, og at det anbefales at henvise den kvindelige partner til en læge med speciale eller erfaring i teratologi for evaluering og rådgivning.

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

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

Prævention

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

Følgende kan betragtes som eksempler på velegnede præventionsmetoder:

- Implantat.
- Spiral, som frigiver levonorgestrel.
- Medroxyprogesteronacetat-depot.
- Sterilisation af æggeleder.
- Seksuelt samleje kun med en vasktommeret mandlig partner. Vasktomien skal bekræftes af to negative sædanalyser.
- P-piller kun med ægløsningshæmmende progestogen (dvs. desogestrel).

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

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

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

Graviditetstest

I overensstemmelse med lokal praksis skal der foretages lægeligt monitorerede graviditetstests på kvinder i den fertile alder. Testene skal have en minimumfølsomhed på 25 mIE/ml og foretages som beskrevet nedenfor. Dette krav omfatter kvinder i den fertile alder, som praktiserer absolut og

vedvarende seksuel afholdenhed. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af lenalidomid til kvinder i den fertile alder bør ske inden 7 dage efter ordination.

Før behandling indledes

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

Opfølgning og afslutning af behandling

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

Yderligere sikkerhedsforanstaltninger

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

Patienten må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 7 dage efter ophør med behandling med lenalidomid.

Sundhedspersoner og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 6.6).

Undervisningsmateriale, begrænsninger for ordination og udlevering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har til hensigt at støtte patienterne, så det undgås, at fostre udsættes for lenalidomid. Derfor vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale til sundhedspersonale for at skærpe opmærksomheden på advarslerne vedrørende lenalidomids forventede teratogenicitet, for at rådgive om prævention inden behandlingen indledes, og for at rådgive om behovet for graviditetstest. Den ordinerende læge skal informere mandlige og kvindelige patienter om den forventede teratogene risiko og de strenge krav til at forebygge graviditet, som specificeret i ”Programmet til svangerskabsforebyggelse”, og give patienterne hensigtsmæssigt informationsmateriale, patientkort og/eller tilsvarende redskaber i overensstemmelse med de nationalt implementerede retningslinjer. Et nationalt kontrolleret udleveringssystem er implementeret i samarbejde med de nationale myndigheder. Det kontrollerede distributionssystem omfatter anvendelse af et patientkort og/eller tilsvarende redskab for kontrol af ordination og udlevering samt indsamling af detaljerede data i relation til indikationen for nøje at monitorere *off label*-anvendelse i det pågældende land. Ideelt bør graviditetstest, ordination og udlevering foregå samme dag. Udlevering af lenalidomid til kvinder i den fertile alder bør finde sted inden for 7 dage efter ordinationen, og efter en sundhedsperson har konstateret en negativ graviditetstest. Ordinationer til kvinder i den fertile alder kan kun være af en maksimal behandlingsvarighed på 4 uger i henhold til dosisregimerne for de godkendte indikationer (se pkt. 4.2), og ordinationer til alle andre patienter kan være af en maksimal behandlingsvarighed på 12 uger.

Andre særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myokardieinfarkt

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

Venøse og arterielle tromboemboliske hændelser

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

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

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

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

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

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

Pulmonal hypertension

Der er rapporteret tilfælde af pulmonal hypertension, nogle dødelige, hos patienter behandlet med lenalidomid. Patienterne bør evalueres for tegn og symptomer på underliggende kardiopulmonal sygdom før påbegyndelse af og under behandling med lenalidomid.

Neutropeni og trombocytopeni

Lenalidomids primære, dosisbegrænsende toksiciteter er neutropeni og trombocytopeni. Der skal foretages komplet blodtælling, herunder tælling af hvide blodlegemer med differentialetælling, trombocytaltal, hæmoglobin og hæmatokrit ved *baseline*, hver uge i de første 8 uger af lenalidomid-behandlingen og derefter månedligt for at kontrollere for cytopeni. Hos patienter med mantle celle lymfom skal monitoreringsfrekvensen være hver 2. uge i cyklus 3 og 4 og derefter ved start af hver cyklus. Hos patienter med follikulært lymfom skal overvågningsplanen være ugentligt de første 3 uger af cyklus 1 (28 dage), hver 2. uge i løbet af cyklus 2 til og med cyklus 4 og derefter ved starten af hver cyklus. Det kan være nødvendigt med en dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion (se pkt. 4.2).

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

Patienter og læger rådes til at være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning, herunder petecchier og næseblod, især hos patienter, der samtidig får lægemidler med tendens til at inducere blødning (se pkt. 4.8 Blødningsforstyrrelser). Samtidig administration af lenalidomid og andre myelosuppressive stoffer bør ske med forsigtighed.

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

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

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, der ikke er egnede til transplantation, i behandling med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Grad 4 neutropeni blev observeret med en lavere hyppighed i armen med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (RVd), sammenlignet med Rd-komparatorarmen (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studiet. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med tilsvarende hyppigheder i RVd-armen og Rd-armen (0,0 % vs. 0,4 %). Patienterne skal informeres om straks at rapportere febrile episoder. Afbrydelse af behandlingen og/eller dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Grad 3 eller 4 trombocytopeni blev observeret med en højere hyppighed i RVd-armen, i forhold til Rd-komparator-armen (17,2 % vs. 9,4 %).

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

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

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

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

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

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

Myelomatose hos patienter, der har fået mindst én tidligere behandling

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

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

Myelodysplastisk syndrom

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

Mantle celle lymfom

Hos patienter med mantle celle lymfom er lenalidomid-behandling forbundet med en højere forekomst af grad 3 og 4 neutropeni sammenlignet med patienter i kontrolarmen (se pkt. 4.8).

Follikulært lymfom

Kombinationen af lenalidomid og rituximab hos patienter med follikulært lymfom er forbundet med en højere forekomst af grad 3 eller 4 neutropeni sammenlignet med patienter i armen med placebo/rituximab. Febril neutropeni og grad 3 eller 4 trombocytopeni var en mere almindelig observation i armen med lenalidomid/rituximab (se pkt. 4.8).

Thyroidesygdomme

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

Perifer neuropati

Lenalidomid er strukturelt i familie med thalidomid, som er kendt for at forårsage svær perifer neuropati. Der er ikke observeret nogen stigning i perifer neuropati med lenalidomid i kombination med dexamethason eller melphalan og prednison eller lenalidomid monoterapi, eller ved langvarig brug af lenalidomid til behandling af nydiagnosticeret myelomatose.

Kombinationen af lenalidomid og intravenøs bortezomib og dexamethason hos patienter med myelomatose er forbundet med en større hyppighed af perifer neuropati. Hyppigheden var lavere, når

bortezomib blev administreret subkutant. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.8 og produktresuméet for bortezomib.

Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom

Da lenalidomid har antineoplastisk aktivitet, kan der optræde komplikationer i form af tumorlysesyndrom (TLS). Tilfælde af TLS og tumor-flare-reaktion (TFR), inklusive dødelige tilfælde, er rapporteret (se pkt. 4.8). Det er patienter med stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få TLS og TFR. Der skal udvises forsigtighed, når lenalidomid-behandling initieres hos disse patienter, og patienterne skal monitoreres nøje, især i løbet af første cyklus og ved dosisøgning, og der skal tages passende forholdsregler.

Mantle celle lymfom

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TFR. Patienter med et højt internationalt prognostisk index for mantle celle lymfom (*mantle cell lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) ved diagnose eller massiv sygdom (mindst én læsion ≥ 7 cm i den længste diameter) ved *baseline* kan have risiko for TFR. Tumor-flare-reaktion kan imitere sygdomsprogression (progression of disease, PD). Patienter i studie MCL-002 og MCL-001, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, NSAID'er og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler med hensyn til TFR skal tages efter nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2 og 4.8).

Follikulært lymfom

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TFR. Tumor-flare kan imitere PD. Patienter, der oplevede grad 1 og 2 TFR, blev behandlet med kortikosteroider, NSAID'er og/eller narkotiske analgetika for deres TFR-symptomer. Beslutningen om at tage terapeutiske forholdsregler med hensyn til TFR skal tages efter en nøje klinisk vurdering af den enkelte patient (se pkt. 4.2 og 4.8).

Der anbefales nøje overvågning og evaluering for TLS. Patienterne skal være velhydrerede og få TLS-profylakse i tillæg til ugentlige kemiske laboratorieprøver i løbet af den første cyklus eller længere, efter klinisk indikation (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tumorbyrde

Mantle celle lymfom

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

Tidlige dødsfald

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

Bivirkninger

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

Patienter med stor tumorbyrde bør derfor overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.8), herunder tegn på tumor-flare-reaktion (TFR). Der henvises til pkt. 4.2 for dosisjustering ved TFR. Stor tumorbyrde blev defineret som mindst én læsion ≥ 5 cm i diameter eller 3 læsioner ≥ 3 cm.

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, hos patienter i behandling med lenalidomid (se pkt. 4.8). Patienter skal underrettes om tegn og symptomer på disse reaktioner af de personer, der ordinerer lægemidlet, og skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis de udvikler

disse symptomer. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaktion, eksfoliativt udslæt eller udslæt med blæredannelser, eller hvis der er mistanke om Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer. Behandlingen bør ikke genoptages, hvis den er blevet seponeret på grund af disse reaktioner. Afbrydelse eller seponering af lenalidomidbehandling bør overvejes ved andre former for hudreaktion, afhængigt af sværhedsgraden. Patienter, der tidligere har haft allergiske reaktioner under behandling med thalidomid, skal følges tæt, da der i litteraturen er rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid. Patienter, der tidligere har haft svært udslæt i forbindelse med thalidomidbehandling, bør ikke få lenalidomid.

Sekundær primær malignitet

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

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

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

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

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

Hos nydiagnosticerede patienter med myelomatose, der fik lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, var forekomsten af hæmatologisk SPM 0,00-0,16 pr. 100 personår, og forekomsten af SPM i form af solide tumorer 0,21-1,04 pr. 100 personår.

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

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

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

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

Karyotype

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

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

TP53-status

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

Progression til andre maligniteter ved mantle celle lymfom

Ved mantle celle lymfom er AML, B-cellemaligniteter og non-melanom-hudcancer (NMSC) identificerede risici.

Sekundære primære maligniteter ved follikulært lymfom

I et studie af recidiveret/refraktært iNHL, som inkluderede patienter med follikulært lymfom, blev der ikke observeret nogen forhøjet risiko for SPM'er i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med armen med placebo/rituximab. Forekomsten af hæmatologisk SPM fra AML var 0,29 pr. 100 personår i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 0,29 pr. 100 personår hos patienter, der fik placebo/rituximab. Forekomsten af hæmatologiske plus solid tumor SPM'er (ekskl. non-melanom hudcancer) var 0,87 pr. 100 personår i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 1,17 pr. 100 personår hos patienter, der fik placebo/rituximab, med en median opfølgning på 30,59 måneder (interval fra 0,6 til 50,9 måneder).

Former af non-melanom hudcancer er identificerede risici, og de omfatter planocellulære karcinomer i huden og basalcellekarcinomer.

Lægerne bør overvåge patienterne for udvikling af SPM'er. Både den mulige fordel ved lenalidomid og risikoen for SPM'er bør overvejes, når behandling med lenalidomid overvejes.

Leversygdomme

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

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

Lenalidomid udskilles af nyrerne. Det er vigtigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, så der undgås plasmaniveauer, der kan øge risikoen for hæmatologiske bivirkninger eller hepatotoksicitet. Monitorering af leverfunktionen anbefales især ved en anamnese med eller en

pågående viral leverinfektion, eller når lenalidomid anvendes i kombination med lægemidler, der vides at være forbundet med leverdysfunktion.

Infektion med eller uden neutropeni

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

Viral reaktivering

Der er blevet rapporteret om viral reaktivering hos patienter, der fik lenalidomid, herunder alvorlige tilfælde af reaktivering af herpes zoster eller hepatitis B-virus (HBV).

Nogle af tilfældene af viral reaktivering var dødelige.

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

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

Multifokal progressiv leukoencefalopati

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), herunder med letal udgang, ved behandling med lenalidomid. PML blev rapporteret fra adskillige måneder til adskillige år efter påbegyndelse af behandling med lenalidomid. Der er generelt rapporteret om tilfælde hos patienter, der er i samtidig behandling med dexamethason, eller som tidligere er blevet behandlet med anden immunsuppressiv kemoterapi. Læger bør overvåge patienter med regelmæssige intervaller og overveje PML ved differential diagnostik hos patienter med nye eller forværrede neurologiske symptomer, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Patienter bør også rådes til at orientere deres partner eller omsorgspersoner om behandlingen, da disse kan bemærke symptomer, som patienten ikke selv er klar over.

Undersøgelsen for PML bør baseres på neurologisk udredning, MR-scanning af hjernen og analyse af rygmarvsvæsken for JC-virus (JCV)-dna ved hjælp af polymerasekædereaktion (PCR) eller en JCV-test på en biopsi af hjernevæv. En negativ JCV-PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og undersøgelser kan være nødvendige, hvis der ikke kan stilles en alternativ diagnose.

Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen afbrydes, indtil PML er udelukket. Hvis PML bekræftes, skal lenalidomid seponeres permanent.

Nydiagnosticeret myelomatose patienter

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

tolerere lenalidomid i kombination, under hensyntagen til alder, ISS trin III, ECOG PS ≥ 2 eller CrCl < 60 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

Katarakt

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Orale præventionsmidler

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

Warfarin

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

Digoxin

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

Statiner

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

Dexamethason

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

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

In vitro er lenalidomid et substrat for P-gp, men det er ikke en P-gp-hæmmer. Samtidig administration af flere doser af den potente P-gp-hæmmer quinidin (600 mg, to gange dagligt) eller den moderate P-gp-hæmmer/substrat temsirolimus (25 mg) har ingen klinisk relevant virkning på lenalidomids farmakokinetik (25 mg). Samtidig administration af lenalidomid ændrer ikke temsirolimus' farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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

Kvinder i den fertile alder/kontrception hos mænd og kvinder

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Der blev anvendt en konservativ tilgang til at bestemme bivirkningerne fra CALGB 100104. Bivirkningerne, der er beskrevet i tabel 1, omfatter hændelser, der blev rapporteret efter HDM/ASCT, samt hændelser fra perioden med vedligeholdelsesbehandling. En anden analyse, der identificerede hændelser, der forekom efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandling, tyder på, at de hyppigheder, der er anført i tabel 1, kan være højere end dem, der rent faktisk blev observeret i perioden med vedligeholdelsesbehandling. I IFM 2005-02 stammede bivirkningerne kun fra perioden med vedligeholdelsesbehandling.

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

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

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, som ikke er egnede til transplantation, der får lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

I SWOG S0777-studiet var de alvorlige bivirkninger, som blev observeret hyppigere ($\geq 5\%$) med lenalidomid i kombination med intravenøs bortezomib og dexamethason end med lenalidomid i kombination med dexamethason:

- Hypotension (6,5 %), lungeinfektion (5,7 %), dehydrering (5,0 %)

Bivirkningerne, som blev observeret hyppigere med lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason end med lenalidomid i kombination med dexamethason, var: Træthed (73,7 %), perifer neuropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), forstoppelse (56,1 %), hypocalcæmi (50,0 %).

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

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

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

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

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

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

- Febril neutropeni (6,0 %)

- Anæmi (5,3 %)

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

Patienter med myelomatose, der har fået mindst én tidligere behandling

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

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

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

De observerede bivirkninger, som opstod hyppigere med lenalidomid og dexamethason end med placebo og dexamethason i en samlet oversigt af kliniske studier med myelomatose (MM-009 og MM-010) var træthed (43,9 %), neutropeni (42,2 %), forstoppelse (40,5 %), diarré (38,5 %), muskeltkrampe (33,4 %), anæmi (31,4 %), trombocytopeni (21,5 %) og udslæt (21,2 %).

Myelodysplastisk syndrom

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

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

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

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

Mantle celle lymfom

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

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

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

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

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

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

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

Follikulært lymfom

Den samlede sikkerhedsprofil for lenalidomid i kombination med rituximab hos patienter med tidligere behandlet follikulært lymfom er baseret på data fra 294 patienter fra et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, NHL-007. Desuden er bivirkninger fra det understøttende studie, NHL-008, blevet inkluderet i tabel 5.

Alvorlige bivirkninger, der i studie NHL-007 blev observeret hyppigere i armen med lenalidomid/rituximab (med en forskel på mindst 1 procentpoints), sammenlignet med armen med placebo/rituximab, var:

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

I NHL-007-studiet var de bivirkninger, der hyppigere blev observeret i armen med lenalidomid/rituximab sammenlignet med armen med placebo/rituximab (med en mindst 2 % større hyppighed mellem armene) neutropeni (58,2 %), diarré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), forstoppelse (21,9 %), hoste (21,9 %) og træthed (21,9 %).

Tabel over bivirkninger

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

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

Oversigt i tabelform for monoterapi ved MM

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

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

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4-bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni^{◊,a}, øvre luftvejsinfektion, neutropenisk infektion, bronkitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasofaryngitis, rinitis</p> <p><u>Almindelig</u> Infektion[◊], urinvejsinfektion^{◊*}, nedre luftvejsinfektion, lungeinfektion[◊]</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni^{◊,a}, neutropenisk infektion</p> <p><u>Almindelig</u> Sepsis^{◊,b}, bakteræmi, lungeinfektion[◊], bakteriel nedre luftvejsinfektion, bronkitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], herpes zoster[◊], infektion[◊]</p>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.)	<p><u>Almindelig</u> Myelodysplastisk syndrom^{◊,*}</p>	

cyster og polypper)		
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Neutropeni ^{^,◊} , febril neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anæmi, leukopeni [◊] , lymfopeni	<u>Meget almindelig</u> Neutropeni ^{^,◊} , febril neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anæmi, leukopeni [◊] , lymfopeni <u>Almindelig</u> Pancytopeni [◊]
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Hypokaliæmi	<u>Almindelig</u> Hypokaliæmi, dehydrering
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Paræstesi <u>Almindelig</u> Perifer neuropati ^c	<u>Almindelig</u> Hovedpine
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Lungeemboli ^{◊*}	<u>Almindelig</u> Dyb venetrombose ^{^,◊, d}
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Hoste <u>Almindelig</u> Dyspnø [◊] , rinoré	<u>Almindelig</u> Dyspnø [◊]
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré, forstoppelse, abdominalsmerter, kvalme <u>Almindelig</u> Opkastning, øvre abdominalsmerter	<u>Almindelig</u> Diarré, opkastning, kvalme
Lever og galdeveje	<u>Meget almindelig</u> Unormale leverfunktionstests	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstests
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt, tør hud	<u>Almindelig</u> Udslæt, kløe
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer <u>Almindelig</u> Myalgi, muskuloskeletale smerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed, asteni, pyreksi	<u>Almindelig</u> Træthed, asteni

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

* Gælder kun alvorlige bivirkninger.

[^] Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

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

Oversigt over kombinationsbehandling i tabelform ved MM

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

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

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

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, infektion i de øvre luftveje[◊], bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)[◊], nasofaryngitis, faryngitis, bronkitis[◊], rhinitis</p> <p><u>Almindelig</u> Sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfektion^{◊◊}, urinvejsinfektion^{◊◊}, sinusitis[◊]</p>	<p><u>Almindelig</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner)[◊]; cellulitis[◊], sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfektion^{◊◊}, bronkitis[◊], luftvejsinfektion^{◊◊}, urinvejsinfektion^{◊◊}, infektiøs enterokolitis</p>
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<p><u>Ikke almindelig</u> Basalcellekarcinomer^{^◊}, planocellulær hudcancer^{^◊,*}</p>	<p><u>Almindelig</u> Akut myeloid leukæmi[◊], myelodysplastisk syndrom[◊], planocellulært hudkarcinom^{^◊,**}</p> <p><u>Ikke almindelig</u> T-cellete akut leukæmi[◊], basalcellekarcinom^{^◊}, tumorlysesyndrom</p>
Blod og lymfesystem	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni^{^◊,◊◊}, trombocytopeni^{^◊,◊◊}, anæmi[◊], blødningsforstyrrelser[^], leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊]</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Hæmolyse, autoimmun hæmolytisk anæmi, hæmolytisk anæmi</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Neutropeni^{^◊,◊◊}, trombocytopeni^{^◊,◊◊}, anæmi[◊], leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Almindelig</u> Febril neutropeni^{^◊}, pancytopeni[◊], hæmolytisk anæmi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Hyperkoagulation, koagulopati</p>
Immunsystemet	<p><u>Ikke almindelig</u> Overfølsomhed[^]</p>	
Det endokrine system	<p><u>Almindelig</u> Hypothyroidisme</p>	
Metabolisme og ernæring	<p><u>Meget almindelig</u> Hypokaliæmi^{◊,◊◊}, hyperglykæmi, hypokalciæmi, hyponatriæmi[◊], dehydrering^{◊◊}, nedsat appetit^{◊◊}, vægttab</p> <p><u>Almindelig</u> Hypomagnesiæmi, hyperurikæmi, hyperkalciæmi⁺</p>	<p><u>Almindelig</u> Hypokaliæmi^{◊,◊◊}, hyperglykæmi, hypokalciæmi[◊], diabetes mellitus[◊], hypofosfatæmi, hyponatriæmi[◊], hyperurikæmi, podagra, dehydrering^{◊◊}, nedsat appetit^{◊◊}, vægttab</p>
Psykiske forstyrrelser	<p><u>Meget almindelig</u> Depression, insomni</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Tab af libido</p>	<p><u>Almindelig</u> Depression, insomni</p>

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Nervesystemet	<p><u>Meget almindelig</u> Perifere neuropatier^{◊◊}, paræstesi, svimmelhed^{◊◊}, tremor, dysgeusi, hovedpine</p> <p><u>Almindelig</u> Ataksi, balanceforstyrrelser, synkope^{◊◊}, neuralgi, dysæstesi</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Perifere neuropatier^{◊◊}</p> <p><u>Almindelig</u> Cerebrovaskulær hændelse[◊], svimmelhed, synkope^{◊◊}, neuralgi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Intrakraniel blødning[^], transitorisk cerebral iskæmi, cerebral iskæmi</p>
Øjne	<p><u>Meget almindelig</u> Katarakt, sløret syn</p> <p><u>Almindelig</u> Nedsat synsskarphed</p>	<p><u>Almindelig</u> Katarakt</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Blindhed</p>
Øre og labyrint	<p><u>Almindelig</u> Døvhed (herunder hypakusi), tinnitus</p>	
Hjerte	<p><u>Almindelig</u> Atrieflimren^{◊◊}, bradykardi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Arytmi, QT-forlængelse, atrieflagren, ventrikulære ekstrasystoler</p>	<p><u>Almindelig</u> Myokardieinfarkt (herunder akut)^{^◊}, atrieflimren^{◊◊}, kongestiv hjerteinsufficiens[◊], takykardi, hjerteinsufficiens^{◊◊}, myokardieiskæmi[◊]</p>
Vaskulære sygdomme	<p><u>Meget almindelig</u> Venøse tromboemboliske hændelser[^], hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^{^,◊,◊◊}, hypotension^{◊◊}</p> <p><u>Almindelig</u> Hypertension, ekkymose[^]</p>	<p><u>Meget almindelig</u> Venøs tromboemboliske hændelser[^], hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Almindelig</u> Vaskulitis, hypotension^{◊◊}, hypertension</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Iskæmi, perifer iskæmi, intrakraniel venøs sinustrombose</p>
Luftveje, thorax og mediastinum	<p><u>Meget almindelig</u> Dyspnø^{◊,◊◊}, epistaxis[^], hoste</p> <p><u>Almindelig</u> Dysfori</p>	<p><u>Almindelig</u> Respirationsbesvær[◊], dyspnø^{◊,◊◊}, pleuritiske smerter^{◊◊}, hypoksi^{◊◊}</p>
Mave-tarm-kanalen	<p><u>Meget almindelig</u> Diarré^{◊,◊◊}, forstoppelse[◊], abdominalsmerter^{◊◊}, kvalme, opkastning^{◊◊}, dyspepsi, mundtørhed, stomatitis</p> <p><u>Almindelig</u> Gastrointestinal blødning (herunder rektalblødning, hæmorrhoidblødning, blødende mavesår og gingivalblødning)^{^,◊◊}, dysfagi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Colitis, tyflitis</p>	<p><u>Almindelig</u> Gastrointestinal blødning^{^,◊,◊◊}, tyndtarmsobstruktion^{◊◊}, diarré^{◊◊}, forstoppelse[◊], abdominalsmerter^{◊◊}, kvalme, opkastning^{◊◊}</p>

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Lever og galdeveje	<p><u>Meget almindelig</u> Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase</p> <p><u>Almindelig</u> Hepatocellulær skade[∞], unormale leverfunktionstest[∞], hyperbilirubinæmi</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Leversvigt[^]</p>	<p><u>Almindelig</u> Kolestasis[∞], hepatoksicitet, hepatocellulær skade[∞], forhøjet alaninaminotransferase, unormale leverfunktionstest[∞]</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Leversvigt[^]</p>
Hud og subkutane væv	<p><u>Meget almindelig</u> Udslæt[∞], pruritus</p> <p><u>Almindelig</u> Urticaria, hyperhidrose, tør hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer[∞], misfarvning af huden, lysfølsomhedsreaktion</p>	<p><u>Almindelig</u> Udslæt[∞]</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer[∞]</p>
Knogler, led, muskler og bindevæv	<p><u>Meget almindelig</u> Muskelsvaghed[∞], Muskelspasmer, knoglesmerter[∞], smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmarter^{∞,∞}), smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi[∞]</p> <p><u>Almindelig</u> Hævelse af led</p>	<p><u>Almindelig</u> Muskelsvaghed[∞], knoglesmerter[∞], smerter og ubehag i knogler, led, muskler og bindevæv (herunder rygsmarter^{∞,∞})</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Hævelse af led</p>
Nyrer og urinveje	<p><u>Meget almindelig</u> Nyresvigt (herunder akut)^{∞,∞}</p> <p><u>Almindelig</u> Hæmaturi[^], urinretention, urininkontinens</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Erhvervet Fanconis syndrom</p>	<p><u>Ikke almindelig</u> Renal tubulær nekrose</p>
Det reproduktive system og mammae	<p><u>Almindelig</u> Erektile dysfunktion</p>	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<p><u>Meget almindelig</u> Træthed^{∞,∞}, ødemer (herunder perifere ødemer), pyreksi^{∞,∞}, asteni, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine og kulderystelser)</p> <p><u>Almindelig</u> Brystsmerter^{∞,∞}, letargi</p>	<p><u>Almindelig</u> Træthed^{∞,∞}</p> <p><u>Ikke almindelig</u> Perifert ødem, pyreksi^{∞,∞}, asteni</p>

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Undersøgelser	<u>Meget almindelig</u> Forhøjet basisk fosfatase i blodet	
	<u>Almindelig</u> Forhøjet C-reaktivt protein	
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer	<u>Almindelig</u> Faldtendens, kontusion [^]	

[∞] Bivirkninger, der er rapporteret som alvorlige i kliniske studier hos patienter med NDMM, som fik lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

[^] Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

⁺ Gælder kun alvorlige bivirkninger

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

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

Tabel med oversigt af monoterapi

Grundlaget for disse tabeller er data indsamlet fra de primære monoterapistudier hos patienter med myelodysplastisk syndrom og mantle celle lymfom.

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

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [∞]	<u>Meget almindelig</u> Pneumoni [∞]
		<u>Almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [∞] , bronchitis
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni ^{^,∞} , neutropeni ^{^,∞} , leukopeni	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni ^{^,∞} , neutropeni ^{^,∞} , leukopeni
		<u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^,∞}
Det endokrine system	<u>Meget almindelig</u> Hypothyroidisme	
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit	<u>Almindelig</u> Hyperglykæmi [∞] , nedsat appetit
	<u>Almindelig</u> Jernophobning, vægttab	
Psykiske forstyrrelser		<u>Almindelig</u> Humørsvingninger ^{∞,~}
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> Svimmelhed, hovedpine	
	<u>Almindelig</u> Paræstesi	

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Hjerte		<u>Almindelig</u> Akut myokardieinfarkt ^{^,◊} , atrieflimren [◊] , hjerteinsufficiens [◊]
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Hypertension, hæmatom	<u>Almindelig</u> Venøse tromboemboliske hændelser, hovedsageligt dyb venetrombose og lungeemboli ^{^,◊}
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Epistaxis [^]	
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré [◊] , abdominalsmerter (herunder i den øvre del), kvalme, opkastning, forstoppelse <u>Almindelig</u> Mundtørhed, dyspepsi	<u>Almindelig</u> Diarré [◊] , kvalme, tandpine
Lever og galdeveje	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstests	<u>Almindelig</u> Unormale leverfunktionstests
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt, tør hud, pruritus	<u>Almindelig</u> Udslæt, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, smerter i knogler, led og muskler (herunder rygsmerte [◊] og ekstremitetssmerter), artralgi, myalgi	<u>Almindelig</u> Rygsmerte [◊]
Nyrer og urinveje		<u>Almindelig</u> Nyresvigt [◊]
Almene symptomer og reaktioner og administrations- stedet	<u>Meget almindelig</u> Træthed, perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi, hoste, faryngitis, myalgi, muskuloskeletale smerter, hovedpine)	<u>Almindelig</u> Pyrexi
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer		<u>Almindelig</u> Faldtendens

[^] Se pkt. 4.8 "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

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

~ Humørsvingninger blev rapporteret som en almindelig alvorlig bivirkning i fase III-studier hos patienter med myelodysplastisk syndrom. Det blev ikke rapporteret som en grad 3 eller 4 bivirkning

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

Algoritme anvendt for myelodysplastisk syndrom:

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

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

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , nasofaryngitis, pneumoni [◊] <u>Almindelig</u> Sinuitis	<u>Almindelig</u> Bakterie-, virus- og svampeinfektioner (herunder opportunistiske infektioner) [◊] , pneumoni [◊]
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	<u>Almindelig</u> Tumor-flare-reaktion	<u>Almindelig</u> Tumor-flare-reaktion, planocellulær hudcancer ^{^◊} , basalcellekarcinom [◊]
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni ^{^◊} , leukopeni [◊] , anæmi [◊] <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^◊}	<u>Meget almindelig</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni ^{^◊} , anæmi [◊] <u>Almindelig</u> Febril neutropeni ^{^◊} , leukopeni [◊]
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> Nedsat appetit, vægttab, hypokaliæmi <u>Almindelig</u> Dehydrering [◊]	<u>Almindelig</u> Dehydrering [◊] , hyponatriæmi, hypokalcæmi
Psykiske forstyrrelser	<u>Almindelig</u> Insomni	
Nervesystemet	<u>Almindelig</u> Dysgeusi, hovedpine, perifer neuropati	<u>Almindelig</u> Perifer sensorisk neuropati, letargi
Øre og labyrint	<u>Almindelig</u> Vertigo	
Hjerte		<u>Almindelig</u> Myokardieinfarkt (herunder akut) ^{^◊} , hjerteinsufficiens
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Hypotension [◊]	<u>Almindelig</u> Dyb venetrombose [◊] , lungeemboli ^{^◊} , hypotension [◊]
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Dyspnø [◊]	<u>Almindelig</u> Dyspnø [◊]
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Diarré [◊] , kvalme [◊] , opkastning [◊] , forstoppelse <u>Almindelig</u> Abdominalsmerter [◊]	<u>Almindelig</u> Diarré [◊] , abdominalsmerter [◊] , forstoppelse
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt (herunder allergisk dermatitis), pruritus <u>Almindelig</u> Nattesved, tør hud	<u>Almindelig</u> Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, rygsmarter <u>Almindelig</u> Artralgi, ekstremitetssmerter,	<u>Almindelig</u> Rygsmarter, muskelsvagthed [◊] , artralgi, ekstremitetssmerter

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
	muskelsvaghed [◊]	
Nyrer og urinveje		Almindelig Nyresvigt [◊]
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Meget almindelig Træthed, asteni [◊] , perifere ødemer, influenzalignende sygdom (herunder pyreksi [◊] , hoste) Almindelig Kulderystelser	Almindelig Pyreksi [◊] , asteni [◊] , træthed

[^] Se pkt. 4.8 "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

[◊] Bivirkninger rapporteret som alvorlige i kliniske studier af mantle celle lymfom Anvendt algoritme for mantle celle lymfom:

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

Tabel med resumé af kombinationsbehandling ved FL

Den følgende tabel er udfærdiget fra data indsamlet i de primære studier (NHL-007 og NHL-008), der brugte lenalidomid i kombination med rituximab til patienter med follikulært lymfom.

Tabel 5: Bivirkninger indberettet i kliniske studier med patienter med follikulært lymfom i behandling med lenalidomid i kombination med rituximab

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig Øvre luftvejsinfektion Almindelig Pneumoni [◊] , influenza, bronkitis, sinuitis, urinvejsinfektion	Almindelig Pneumoni [◊] , sepsis [◊] , lungeinfektion, bronkitis, gastroenteritis, sinusitis, urinvejsinfektion, cellulitis [◊]
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig Tumor-flare [^] Almindelig Planocellulært karcinom i huden ^{◊,^,+}	Almindelig Basalcellekarcinomer ^{^,◊}
Blod og lymfesystem	Meget almindelig Neutropeni ^{^,◊} , anæmi [◊] , trombocytopeni [^] , leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}	Meget almindelig Neutropeni ^{^,◊} Almindelig Anæmi [◊] , trombocytopeni [^] , febril neutropeni [◊] , pancytopenia, leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig Nedsat appetit, hypokaliæmi Almindelig Hypofosfatæmi, dehydrering	Almindelig Dehydrering, hyperkalcæmi [◊] , hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hyperurikæmi
Psykiske forstyrrelser	Almindelig Depression, insomni	
Nervesystemet	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
	Hovedpine, svimmelhed <u>Almindelig</u> Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	Synkope
Hjerte	<u>Ikke almindelig</u> Arytmi [◊]	
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> Hypotension	<u>Almindelig</u> Lungeemboli ^{^,◊} , hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Meget almindelig</u> Dyspnø [◊] , hoste <u>Almindelig</u> Orofaryngeale smerter, dysfoni	<u>Almindelig</u> Dyspnø [◊]
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Abdominalsmerter [◊] , diarré, forstoppelse, kvalme, opkastning, dyspepsi <u>Almindelig</u> Øvre abdominalsmerter, stomatitis, mundtørhed	<u>Almindelig</u> Abdominalsmerter [◊] , diarré, forstoppelse, stomatitis
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> Udslæt*, pruritus <u>Almindelig</u> Tør hud, nattesved, erytem	<u>Almindelig</u> Udslæt*, pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Meget almindelig</u> Muskelspasmer, rygsmarter, artralgi <u>Almindelig</u> Smerter i ekstremiteter, muskelsvaghed, knogle- og muskelsmerter, myalgi, nakkesmerter	<u>Almindelig</u> Muskelsvaghed, nakkesmerter
Nyrer og urinveje		<u>Almindelig</u> <u>Akut nyreskade[◊]</u>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> Pyreksi, træthed, asteni, perifert ødem <u>Almindelig</u> Utilpashed, kulderystelser	<u>Almindelig</u> Træthed, asteni
Undersøgelser	<u>Meget almindelig</u> Forhøjet alaninaminotransferase <u>Almindelig</u> Vægtreduktion, forhøjet blodbilirubin	

[^] se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Algoritme anvendt for follikulært lymfom:

Kontrolleret- fase III-studie:

- NHL-007 Bivirkninger- Alle uønskede hændelser, der opstod under behandling hos $\geq 5,0$ % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab og med en mindst 2,0 % højere frekvens (%) i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)
- NHL-007 grad 3/4 bivirkninger- Alle grad 3 eller grad 4 uønskede hændelser, der opstod under behandling hos mindst 1,0 % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab, og med en mindst 1,0 % højere frekvens i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)
- NHL-007 alvorlige bivirkninger- Alle uønskede hændelser, der opstod under behandling hos mindst 1,0 % af personerne i armen med lenalidomid/rituximab, og med en mindst 1,0 % højere frekvens i armen med lenalidomid sammenlignet med kontrolarmen - (sikkerhedspopulation)

FL enkelt arm - fase III-studie:

- NHL-008 bivirkninger- alle uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, hos $\geq 5,0$ % af personerne

- NHL-008 grad 3/4 bivirkninger- alle grad 3/4 uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, rapporteret hos $\geq 1,0$ % af personerne
- NHL-008 alvorlige bivirkninger- alle alvorlige uønskede hændelser, der opstod under behandlingen, rapporteret hos $\geq 1,0$ % af personerne

° Uønskede hændelser rapporteret som alvorlige i kliniske studier af follikulært lymfom

+ Gælder kun for alvorlige bivirkninger

* Udslæt omfatter PT med udslæt og makulopapuløst udslæt

** Leukopeni omfatter PT leukopeni og et nedsat antal hvide blodlegemer

*** Lymfopeni omfatter PT lymfopeni og nedsat lymfocytal

Oversigt over bivirkninger efter markedsføring i tabelform

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

Tabel 6. Bivirkninger indberettet efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med lenalidomid

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Ikke kendt</u> Virusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af hepatitis B-virus	<u>Ikke kendt</u> Virusinfektioner, herunder herpes zoster og reaktivering af hepatitis B-virus
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		<u>Sjælden</u> Tumorlysesyndrom
Blod og lymfesystem	<u>Ikke kendt</u> Erhvervet hæmofili	
Immunsystemet	<u>Sjælden</u> Anafylaktisk reaktion^ <u>Ikke kendt</u> Afstødning af transplanterede solide organer	<u>Sjælden</u> Anafylaktisk reaktion^
Det endokrine system	<u>Almindelig</u> Hypertyroidisme	
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Ikke almindelig</u> Pulmonal hypertension	<u>Sjælden</u> Pulmonal hypertension <u>Ikke kendt</u> Interstitial pneumonitis
Mave-tarm-kanalen		<u>Ikke kendt</u> Pankreatitis, gastrointestinal perforation (herunder divertikulær og intestinal perforation samt tyktarmsperforation)^
Lever og galdeveje	<u>Ikke kendt</u> Akut leversvigt^, toksisk hepatitis^, cytolytisk hepatitis^, kolestatisk hepatitis^, blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitis^	<u>Ikke kendt</u> Akut leversvigt^, toksisk hepatitis^
Hud og subkutane væv		<u>Ikke almindelig</u> Angioødem <u>Sjælden</u> Stevens-Johnson syndrom^, toksisk epidermal nekrolyse^ <u>Ikke kendt</u> Leukocytoklastisk vaskulitis,

Systemorganklasse/ foretrukken term	Alle bivirkninger/hyppighed	Grad 3-4 bivirkninger/hyppighed
		lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer [^]

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Teratogenicitet

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

Neutropeni og trombocytopeni

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

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose hos patienter, som ikke er egnede til transplantation, der får lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Grad 4 neutropeni blev observeret i mindre grad i RVd-armen end i Rd-komparatorarmen (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studiet. Grad 4 febril neutropeni blev rapporteret med tilsvarende hyppigheder i RVd-armen og Rd-armen (0,0 % vs. 0,4 %).

Grad 3 eller 4 trombocytopeni blev observeret i større grad i RVd-armen end i Rd-komparatorarmen (17,2 % vs. 9,4 %).

Nydiagnosticeret myelomatose: patienter, der ikke er egnede til transplantation, i behandling med lenalidomid i kombination med dexamethason

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

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

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

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

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

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

Patienter med myelomatose, der har fået mindst én tidligere behandling

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

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

Patienter med myelodysplastisk syndrom

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

Patienter med mantle celle lymfom

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

Patienter med follikulært lymfom

Kombinationen af lenalidomid og rituximab ved follikulært lymfom er forbundet med en større forekomst af grad 3 eller grad 4 neutropeni (50,7 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 12,2 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab). Alle grad 3 eller 4 neutropenier var reversible ved dosisafbrydelse, dosisreduktion og/eller støttebehandling med vækstfaktorer. Desuden blev febril neutropeni ikke hyppigt observeret (2,7 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 0,7 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab).

Lenalidomid i kombination med rituximab er også forbundet med en større forekomst af grad 3 eller grad 4 trombocytopeni (1,4 % hos patienter behandlet med lenalidomid/rituximab sammenlignet med 0 % hos patienter behandlet med placebo/rituximab).

Venøs tromboemboli

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

Myokardieinfarkt

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

Blødningsforstyrrelser

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

Allergiske reaktioner og svære hudreaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af allergiske reaktioner, herunder angioødem, anafylaktisk reaktion og svære kutane reaktioner, herunder Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, ved brug af lenalidomid. Der er i litteraturen rapporteret om en mulig krydsreaktion mellem lenalidomid og thalidomid. Patienter, der tidligere har haft svært udslæt i forbindelse med thalidomidbehandling, bør ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

Anden primær malignitet

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

Akut myeloid leukæmi

Myelomatose

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

Myelodysplastisk syndrom

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

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

Leversygdomme

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

Rhabdomyolyse

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

Thyroideasygdomme

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

Tumor-flare-reaktion og tumorlysesyndrom

I studie MCL-002 oplevede ca. 10 % af lenalidomid-behandlede patienter TFR sammenlignet med 0 % i kontrolarmen. Hovedparten af hændelserne opstod i cyklus 1, de blev alle vurderet som behandlingsrelaterede, og hovedparten blev rapporteret som grad 1 eller 2. Patienter med højt MIPI på

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

I studie NHL-007 blev TFR rapporteret hos 19/146 (13,0 %) af patienterne i armen med lenalidomid/rituximab *versus* 1/148 (0,7 %) patienter i armen med placebo/rituximab. De fleste TFR'er (18 ud af 19) rapporteret i armen med lenalidomid/rituximab opstod i løbet af de første 2 behandlingscykluser. En FL-patient i armen med lenalidomid/rituximab oplevede en grad 3-hændelse med TFR *versus* ingen patienter i armen med placebo/rituximab. I studie NHL-008 oplevede 7/177 (4,0 %) af FL-patienterne TFR (3 rapporter var af grad 1 og 4 rapporter var af grad 2 sværhedsgrad), mens 1 rapport blev anset for at være alvorlig. I studie NHL-007 forekom TLS hos 2 FL-patienter (1,4 %) i armen med lenalidomid/rituximab og ikke hos nogen FL-patienter i armen med placebo/rituximab. Ingen af patienterne havde en grad 3 eller 4 hændelse. Der forekom TLS hos 1 FL-patient (0,6 %) i studie NHL-008. Denne enkelte hændelse blev identificeret som en alvorlig, grad 3 bivirkning. I studie NHL-007 var der ingen patienter, der måtte seponere behandlingen med lenalidomid/rituximab som følge af TFR eller TLS.

Gastrointestinale sygdomme

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunsuppressiva. ATC-kode: L04AX04.

Virkningsmekanisme

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

Lenalidomid hæmmer specifikt proliferation og forstærker apoptose af bestemte hæmatopoietiske tumorceller (inklusive MM-plasmatumorceller, tumorceller ved follikulært lymfom samt celler med deletioner i kromosom 5), øger T-celle- og *Natural Killer*-(NK)-cellemedieret immunitet og antallet af NK-, T- og NKT-celler. Ved MDS Del (5q) hæmmer lenalidomid den unormale klon selektivt ved at øge apoptose af Del (5q)-celler.

Kombinationen af lenalidomid og rituximab øger ADCC og direkte tumorapoptose i follikulære lymfomceller.

Lenalidomids virkningsmekanisme inkluderer også yderligere aktiviteter, såsom anti-angiogene og pro-erythropoietiske egenskaber. Lenalidomid hæmmer angiogenese ved at blokere migrering og adhæsionen af endotelceller og dannelsen af mikrokår, øger føtal hæmoglobin-produktion af CD34+ hæmatopoietiske stamceller og hæmmer monocytters produktionen af proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF- α og IL-6).

Klinisk virkning og sikkerhed

Lenalidomids virkning og sikkerhed er blevet evalueret i seks fase III-studier af nydiagnosticeret myelomatose, i to fase III-studier af recidiverende refraktær myelomatose, ét fase III-studie og ét fase II-studie af myelodysplastisk syndrom og ét fase II-studie af mantle celle lymfom og ét fase III-studie og ét fase IIIb-studie af iNHL, som beskrevet nedenfor.

Nydiagnosticeret myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid hos patienter, der har gennemgået ASCT

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

CALGB 100104

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

Patienterne blev inden for 90-100 dage efter ASCT randomiseret 1:1 til at få vedligeholdelsesbehandling med enten lenalidomid eller placebo. Vedligeholdelsesdosis var 10 mg én gang dagligt dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dage (øget til højst 15 mg én gang dagligt efter 3 måneder i fravær af dosisbegrænsende toksicitet), og behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression.

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

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

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

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

Resultatet af studiet, hvor man bruger 1. februar 2016 som skæringsdato, kan ses i tabel 7.

Tabel 7: Oversigt over samlede data for virkning

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
--	--------------------------	----------------------

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

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

^aMedianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

^b95 % CI omkring medianen.

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

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

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

^fMedian opfølgning efter ASCT for alle overlevende patienter.

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

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason hos patienter, som ikke er egnede til stamcelletransplantation

SWOG S0777-studiet evaluerede tilføjelsen af bortezomib til en basis af lenalidomid og dexamethason som indledende behandling, efterfulgt af fortsat Rd indtil sygdomsprogression, hos patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, som enten ikke var egnede til en transplantation eller egnede til transplantation uden umiddelbare planer om at gennemgå en transplantation.

Patienterne i armen med lenalidomid, bortezomib og dexamethason (RVd) fik lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-14, intravenøst bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11 og dexamethason 20 mg/dag oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i gentagne 21-dages cyklusser i op til otte 21-dages cyklusser (24 uger). Patienterne i armen med lenalidomid og dexamethason (Rd) fik lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-21 og dexamethason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 af gentagne 28-dages cyklusser i op til seks 28-dages cyklusser (24 uger). Patienterne i begge arme tog fortsat Rd: lenalidomid 25 mg/dag oralt på dag 1-21 og dexamethason 40 mg/dag oralt på dag 1, 8, 15 og 22 af gentagne 28-dages cyklusser.

Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression.

Det primære endepunkt for virkning i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS). I alt indgik 523 patienter i studiet, hvoraf 263 patienter blev randomiseret til RVd og 260 patienter blev randomiseret til Rd. Demografiske og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika for patienterne var velafbalancerede mellem armene.

Resultaterne af PFS, bedømt af IRAC, på tidspunktet for den primære analyse, med den 5. november 2015 som *cut-off* (50,6 måneders opfølgning) viste en 24 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død, der favoriserede RVd (HR = 0,76, 95 % CI 0,61; 0,94, p = 0,010). Den mediane samlede PFS var 42,5 måneder (95 % CI 34,0; 54,8) i RVd-armen *versus* 29,9 måneder (95 % CI 25,6; 38,2) i Rd-armen. Fordelen blev observeret, uanset egnetheden til en stamcelletransplantation.

Resultaterne for studiet, med data *cut-off* den 1. december 2016, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 69,0 måneder, vises i tabel 8. Der blev observeret en fordel, der favoriserede RVd, uanset egnetheden til en stamcelletransplantation.

Tabel 8 Oversigt over samlede data for virkning

	Indledende behandling	
	RVd (3-ugers cyklusser x 8) (N = 263)	Rd (4-ugers cyklusser x 6) (N = 260)
IRAC-vurderet PFS (måneder)		
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] ^c , p-værdi ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Samlet overlevelse (måneder)		
Median ^a OS-tid, måneder (95 % CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-værdi ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Respons – n (%)		
Samlet respons: CR, VGPR eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Opfølgning måneder		
Median ^c (min; maks): alle patienter	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, maks = maksimum, min = minimum, NE = kan ikke estimeres, OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse.

^a Medianen er baseret på Kaplan-Meier-estimat.

^b Tosidet 95 % CI omkring mediantiden.

^c Baseret på ustratificeret Cox-proportional *hazards*-model, der sammenlignede *hazard*-funktioner forbundet med behandlingsarmene (RVd:Rd).

^d P-værdien er baseret på en ustratificeret log-rank-test.

^c Median opfølgning blev beregnet fra randomiseringsdatoen.
Dato for data *cut-off* = 1. dec. 2016.

Opdaterede OS-resultater, med afskæringsdato den 1. maj 2018 (84,2 måneders median opfølgning for overlevende personer) fortsætter med et vise en OS-fordel, der favoriserer RVd: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94, p = 0,014). Andelen af forsøgspersoner, der var i live efter 7 år, var 54,7 % i RVd-armen *versus* 44,7 % i Rd-armen.

Lenalidomid i kombination med dexamethason hos patienter, som ikke er egnede til stamcelletransplantation

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

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

Det primære endepunkt for virkning i studiet var progressionsfri overlevelse (*progression free survival*, PFS). I alt 1.623 patienter indgik i studiet, hvoraf 535 patienter blev randomiseret til Rd, 541 patienter blev randomiseret til Rd18, og 547 patienter blev randomiseret til MPT. Demografi og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika for patienterne var velafbalancerede i alle 3 arme. Generelt havde studiepersonerne sygdom i et fremskredent stadie: ud af hele studiepopulationen havde 41 % ISS trin III, 9 % havde svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min). Medianalderen var 73 i de 3 arme.

I en opdateret analyse af PFS, PFS2 og OS med 3. marts 2014 som afskæringsdato, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 45,5 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 9:

Tabel 9: Oversigt over samlede data for virkning

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Investigator-vurderet PFS - (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-værdi ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80), $<0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83), $<0,001$		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14), 0,866		
PFS2^e - (måneder)			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-værdi ^d			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86), $< 0,001$		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08), 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93), 0,004		

Samlet overlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] ^c , p-værdi ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90), 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09), 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99), 0,034		
Opfølgning (måneder)			
Median ^f (min; maks): alle patienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloma-respons^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Samlet respons: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Varighed af respons - (måneder)^h			
Median ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

^aMedianen er baseret på Kaplan-Meier-estimatet.

^b95 % CI om medianen.

^cBaseret på Cox proportional *hazards-model*, der sammenligner farefunktioner associeret med de indikerede behandlingsarme.

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

^eEksplorativt endepunkt (PFS2)

^fMedianen er den univariate statistik uden justering for censurering.

^gBedste vurdering af adjudikeret respons i løbet af behandlingsfasen af studiet (for definitioner på hver responskategori)

^hDato for dataskæring 24. maj 2013.

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

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

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

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

I en analyse af PFS, PFS2, OS ved anvendelse af en afskæringsdato i april 2013, hvor den mediane opfølgningstid for alle overlevende personer var 62,4 måneder, vises resultaterne af studiet i tabel 10:

Table 10. Overview of pooled data for efficacy

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Investigator-graded PFS - (months)			
Median ^a PFS-time, months (95 % CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % CI], p-value			
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 - (months)			
Median ^a PFS2-time, months (95 % CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % CI], p-value			
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		
Overall survival (months)			
Median ^a OS-time, months (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI], p-value			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29), 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20), 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45), 0,67		
Follow-up (months)			
Median (min; max): all patients	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Investigator-graded myeloma-responses (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stable disease (stable disease, SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Response cannot be evaluated (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Investigator-graded duration of response (CR+PR) - (months)			
Median ^a (95 % CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = confidence interval, CR = complete response, HR = hazard rate, M = melphalan, NE = cannot be estimated, OS = overall survival, p = placebo, P = prednisone, PD = progressive disease, PR = partial response, R = lenalidomide, SD = stable disease, VGPR = very good partial response.

^a Median is based on Kaplan-Meier estimate

[□] PFS2 (exploratory endpoint) was defined for all patients (ITT) as the time from randomization to start of third-line anti-myeloma therapy (anti-myeloma therapy, AMT) or death for all randomized patients

Supportive studies of newly diagnosed multiple myeloma

An open-label, randomized, phase III multicenter study (ECOG E4A03) was conducted in 445 patients with newly diagnosed multiple myeloma. 222 patients were randomized to the arm with lenalidomide/low-dose dexamethasone, and 223 were randomized to the arm with lenalidomide/standard-dose dexamethasone. Patients randomized to the arm with lenalidomide/standard-dose dexamethasone received lenalidomide 25 mg/day, days 1 to 21, cycle on 28 days plus dexamethasone 40 mg/day on days 1 to 4, 9 to 12 and 17 to 20, cycle on 28 days in the first four cycles. Patients randomized to the arm with lenalidomide/low-dose dexamethasone received lenalidomide 25 mg/day, days 1 to 21, cycle on 28 days plus low-dose dexamethasone – 40 mg/day on days 1, 8, 15 and 22, cycle on 28 days. In the group with lenalidomide/low-dose dexamethasone, 20 patients (9,1 %) had at least one dose interruption, compared with 65 patients (29,3 %) in the arm with lenalidomide/standard-dose dexamethasone.

In a *post-hoc* analysis, a lower mortality was observed in the arm with lenalidomide/low-dose dexamethasone 6,8 % (15/220), compared with the arm with lenalidomide/standard-dose dexamethasone 19,3 % (43/223) in the patient population with newly diagnosed multiple myeloma, with a median follow-up of up to 72,3 weeks.

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

Myelomatose med mindst én tidligere behandling

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

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

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

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

Forud planlagte interrim-analyser af begge studier viste, at len/dex statistisk var væsentligt bedre ($p < 0,00001$) end dexamethason alene til at nå det primære endepunkt, TTP (median opfølgningsvarighed på 98,0 uger). Frekvenserne for fuldstændig respons og samlet respons i len/dex-armen var væsentligt højere end i placebo/dex-armen i begge studier. Resultaterne fra disse analyser førte derefter til en afblinding i begge studier for at gøre det muligt for patienter i placebo/dex-gruppen at modtage behandling med len/dex-kombinationen.

En udvidet opfølgningsanalyse af effekten blev gennemført med en median opfølgning på 130,7 uger. Tabel 11 giver en oversigt over de poolede resultater af opfølgningsanalyserne af effekten for MM-009- og MM-010-studierne.

I denne poolede, forlængede opfølgningsanalyse var den mediane TTP 60,1 uger (95 % CI: 44,3; 73,1) hos de patienter, der fik behandling med len/dex (N = 353), mens gennemsnitstiden for TTP var 20,1 uger (95 % CI: 17,7; 20,3) i placebo/dex-patientgruppen (N = 351). Medianen for progressionsfri overlevelse var 48,1 uger (95 % CI: 36,4; 62,1) hos de patienter, der fik behandling med len/dex, mens den var på 20,0 uger (95 % CI: 16,1; 20,1) i placebo/dex-patientgruppen. Den mediane behandlingsvarighed var 44,0 uger (min: 0,1; maks: 254,9) for len/dex og 23,1 uger (min: 0,3; maks: 238,1) for placebo/dex. Frekvenserne for fuldstændig respons (CR, *Complete Response*), delvis respons (PR, *Partial Response*) og samlet respons (CR+PR) i len/dex-armen forbliver væsentligt højere end i placebo/dex-armen i begge studier. Den mediane samlede overlevelse i den forlængede opfølgningsanalyse af de poolede resultater er 164,3 uger (95 % CI: 145,1; 192,6) hos patienter behandlet med len/dex *versus* 136,4 uger (95 % CI: 113,1; 161,7) hos patienter behandlet med

placebo/dex. Selvom 170 ud af 351 patienter, som blev randomiseret til placebo/dex, fik behandling med lenalidomid, efter at sygdommen progredierede, eller efter at studierne var blevet afblindet, viste den poolede analyse af den samlede overlevelse en statistisk signifikant forbedret overlevelse for len/dex sammenlignet med placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabel 11. Oversigt over resultater for effektanalyser på skæringsdatoen for den forlængede opfølgning – Poolede MM-009- og MM-010-studier (skæringsdatoer henholdsvis den 23. juli 2008 og 2. marts 2008)

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

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

^b Two-tailed kontinuitetskorrigeret chi i anden test.

Myelodysplastisk syndrom

Lenalidomids sikkerhed og virkning blev evalueret hos patienter med transfusionsafhængig anæmi, der skyldes lav- eller intermediær 1-risiko myelodysplastisk syndrom med en deletion 5q cytogenisk anomali, med eller uden yderligere cytogeniske anomalier i to primære studier: et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret 3-arms fase III-studie af to doser af oral lenalidomid (10 mg og 5 mg) *versus* placebo (MDS-004) og et multicenter, enkeltarms, open-label fase II-studie af lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

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

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

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

Tabel 12. Oversigt over resultater for virkning – studie MDS-004 (dobbelblind fase) og MDS003 intention-to-treat-populationen

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

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

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

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

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

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

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

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

Yderligere endepunkter for studiet omfattede cytogenetisk respons (i armen med 10 mg blev der observeret et større og mindre cytogenetisk respons hos henholdsvis 30,0 % og 24,0 % af patienterne), bedømmelse af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og progression til akut myeloid leukæmi. Resultaterne for cytogenetisk respons og HRQoL stemte overens med fundene fra det primære endepunkt og favoriserede behandling med lenalidomid sammenlignet med placebo.

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

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

Mantle celle lymfom

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

Patienter i alderen 18 år og derover med histologisk verificeret mantle celle lymfom og CT-målbar sygdom indgik. Det var et krav, at patienterne tidligere havde fået passende behandling med mindst et tidligere program med kemoterapi af kombinationstypen. Patienterne skulle også være uegnede til intensiv kemoterapi og/eller transplantation på tidspunktet for inklusion i studiet. Patienterne blev

randomiseret i forholdet 2:1 til lenalidomid- eller kontrolarmen. Investigators behandling blev valgt før randomisering og bestod af monoterapi med enten chlorambucil, cytarabin, rituximab, fludarabin eller gemcitabin.

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

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

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

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

Tabel 13. Resumé af virkningsresultaterne - studie MCL-002, *intention-to-treat*-population

	Lenalidomid-arm N = 170	Kontrolarm N = 84
PFS		
PFS, median^a [95 % CI]^b (uger)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekventiel HR [95 % CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekventiel log-rank-test, p-værdi^c	0,004	
Respons^a, n (%)		
Fuldstændigt respons (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Delvist respons (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabil sygdom (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progressiv sygdom (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Ikke udført/mangler	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-værdi^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-værdi^c	0,043	
Responsvarighed, median^a [95 % CI] (uger)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Samlet overlevelse		
HR [95 % CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-test, p-værdi	0,520	

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

^a Medianen er baseret på KM-estimatet.

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

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

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

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

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

Follikulært lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomids virkning og sikkerhed i kombination med rituximab *versus* rituximab plus placebo blev evalueret hos patienter med recidiveret/refraktært iNHL, herunder FL, i et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterstudie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

I alt 358 patienter, som var mindst 18 år med histologisk bekræftet MZL eller grad 1, 2 eller 3a FL (CD20+ ved flowcytometri eller histokemi) vurderet af investigatoren eller en lokal patolog, blev randomiseret i forholdet 1:1. Personerne var tidligere blevet behandlet med mindst én tidligere systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

Lenalidomid blev administreret oralt 20 mg én gang dagligt i løbet af de første 21 dage af gentagne 28-dages cyklusser i 12 cyklusser eller indtil uacceptabel toksicitet. Dosis af rituximab var 375 mg/m² hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver 28-dages cyklus fra cyklus 2 til og med 5. Alle doseringsberegninger for rituximab var baseret på patientens legemsoverfladeareal (*body surface area*, BSA) ved at bruge patientens aktuelle vægt.

Demografi og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika var sammenlignelige for de 2 behandlingsgrupper.

Det primære formål med studiet var at sammenligne virkningen af lenalidomid i kombination med rituximab med rituximab plus placebo hos personer med recidiveret/refraktært FL grad 1, 2 eller 3a eller MZL. Bestemmelse af virkning var baseret på PFS som det primære endepunkt vurderet ved IRC ved hjælp af kriterierne fra 2007 *International Working Group* (IWG), men uden positronemissionstomografi (PET).

Studiets sekundære formål var at sammenligne sikkerheden af lenalidomid i kombination med rituximab *versus* rituximab plus placebo. Yderligere sekundære formål var at sammenligne virkningen af rituximab plus lenalidomid *versus* rituximab plus placebo ved hjælp af de følgende andre virkningsparametre: Samlet responsrate (ORR), CR-rate og varighed af respons (DoR) ved hjælp af IWG 2007 uden PET og OS.

Resultaterne fra den samlede population, inklusive FL og MZL, viste, at studiet ved en median opfølgning på 28,3 måneder opfyldte det primære endepunkt, PFS, med en *hazard ratio* (HR) (95 % konfidensinterval [CI]) på 0,45 (0,33; 0,61) p-værdi < 0,0001. Virkningsresultaterne fra populationen med follikulært lymfom er vist i tabel 14.

Tabel 14: Resumé af virkningsdata for follikulært lymfom - studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid og Rituximab (N = 147)	Placebo og Rituximab (N = 148)
Progressionsfri overlevelse (PFS) (EMA-censureringsregler)		
Median PFS ^a (95 % CI) (måneder)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-værdi	< 0,0001 ^c	
Objektivt respons^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	118 (80,3)	82 (55,4)
95 % CI ^f	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Fuldstændigt respons^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	51 (34,7)	29 (19,6)
95 % CI ^f	(27,0; 43,0)	(13,5; 26,9)
Varighed af respons^d (median) (måneder)	36,6	15,5
95 % CI ^a	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)

Samlet overlevelse^{d,e} (OS)		
OS-rate efter 2 år %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95 % CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Opfølgning		
Median varighed af opfølgning (min; maks) (måneder)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Medianestimat fra Kaplan-Meier-analyse

^b Hazard ratio og dets konfidensinterval blev estimeret fra ustratificeret Cox proportional hazard-model.

^c p-værdi fra log-rank-test

^d Sekundære og udforskende endepunkter er ikke α -kontrollerede

^e Med en median opfølgning på 28,6 måneder var der 11 dødsfald i R2-armen og 24 dødsfald i kontrolarmen.

^f Præcist konfidensinterval for binomialfordeling.

Follikulært lymfom for patienter, der er refraktære over for rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

I alt 232 personer, som var mindst 18 år med histologisk bekræftet FL (grad 1, 2, 3a eller MZL) vurderet af investigatoren eller en lokal patolog, indgik i den indledende behandlingsperiode med 12 cyklusser med lenalidomid plus rituximab. Personer, der opnåede CR/CRu, PR eller SD ved slutningen af perioden med induktionsbehandling, blev randomiseret til at indgå i perioden med vedligeholdelsesbehandling. Alle personer, der indgik, skulle tidligere være behandlet med mindst én systemisk antilymfombehandling. I modsætning til studie NHL-007 inkluderede NHL-008-studiet patienter, som var refraktære over for rituximab (intet respons eller recidiv inden for 6 måneder efter behandlingen med rituximab, eller som var dobbelt refraktære over for rituximab og kemoterapi).

I løbet af perioden med induktionsbehandling blev lenalidomid 20 mg givet på dag 1-21 af gentagne 28-dages cyklusser i op til 12 cyklusser eller indtil uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykket eller sygdomsprogression. Dosis af rituximab var 375 mg/m² hver uge i cyklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 af hver anden 28-dages cyklus (cyklus 3, 5, 7, 9 og 11) op til behandling i 12 cyklusser. Alle doseringsberegninger for rituximab var baseret på patientens legemsoverfladeareal (*body surface area*, BSA) og aktuelle vægt.

De viste data er baseret på en interimanalyse, der fokuserede på perioden med induktionsbehandling med en enkelt arm. Bestemmelsen af virkning er baseret på ORR med bedste respons som primære endepunkt ved hjælp af en modifikation fra 1999 *International Working Group Response Criteria* (IWGRC). Det sekundære formål var at evaluere andre parametre for virkning, såsom DoR.

Tablet 15: Resumé af samlede virkningsdata (induktionsbehandlingsperiode) - studie CC-5013-NHL-008

	Alle personer			FL-personer		
	I alt N=187 ^a	Rituximab refraktær: Ja N=77	Rituximab refraktær: Nej N=110	I alt N=148	Rituximab refraktær: Ja N=60	Rituximab refraktær: Nej N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Antal respondenter	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% af personer med DoR^b ≥ 6 måneder (95 % CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)

% af personer med DoR^b ≥ 12 måneder (95 % CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)
---	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

CI = konfidensinterval, DOR = varighed af respons (*duration of response*), FL = follikulært lymfom

^a Primær analysepopulation for dette studie er den induktionsvirkningsevaluerbare (*induction efficacy evaluable*, IEE)-population

^b Varighed af respons er defineret som tiden (måneder) fra det indledende respons (mindst PR) til dokumenteret sygdomsprogression eller dødsfald, alt efter hvad der forekommer først.

^c Statistik opnået fra Kaplan-Meier-metoden. 95 % CI er baseret på Greenwood-formlen.

Bemærkninger: Analysen blev kun udført for personer, som havde opnået PR eller bedre efter den første doseringsdato for induktionsbehandlingen og før enhver periode med vedligeholdelsesbehandling og enhver efterfølgende anti-lymfombehandling i induktionsperioden. Procentdelen er baseret på det totale antal responderende.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har godkendt en præparatspecifik dispensation for referencelægemidlet, som indeholder lenalidomid, der gælder for alle undergrupper af den pædiatriske population ved tilstande med modne B-celle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Absorption

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

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

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

Fordeling

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

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

Biotransformation og elimination

Resultater fra humane *in vitro* metaboliseringsstudier tyder på, at lenalidomid ikke metaboliseres af CYP-enzymmer, hvilket indikerer, at administration af lenalidomid sammen med lægemidler, som hæmmer CYP-enzymmer, formentlig ikke medfører metaboliske lægemiddelinteraktioner hos

mennesker. *In vitro*-studier tyder på, at lenalidomid ikke har nogen hæmmende virkning på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A eller UGT1A1. Det er derfor ikke sandsynligt, at lenalidomid forårsager klinisk relevante lægemiddelinteraktioner, når det administreres sammen med substrater for disse enzymer.

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

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

Populationsfarmakokinetiske analyser omfattede patienter med let nedsat leverfunktion (N = 16, total bilirubin > 1 til ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og indikerede, at let nedsat leverfunktion ikke påvirker lenalidomids clearance (eksponering i plasma). Der foreligger ingen data for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Andre intrinsiske faktorer

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

Lenalidomid har akut toksicitetspotentiale. De dødelige minimumsdoser efter oral administration var > 2.000 mg/kg/dag hos gnavere. Gentagen oral administration af 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i op til 26 uger gav en reversibel behandlingsrelateret stigning i nyre-bækken-mineralisering ved alle 3 doser, navnlig hos hunnerne. Niveaueu uden observerede negative effekter (*No observed adverse effect level*, NOAEL) blev vurderet til at være mindre end 75 mg/kg/dag og er cirka 25 gange større end den humane, daglige eksponering baseret på AUC-eksponeringen. Gentagen oral administration af 4 og 6 mg/kg/dag til aber i op til 20 uger forårsagede dødelighed og væsentlig toksicitet (udpræget væggttab, reduktion af røde og hvide blodlegemer og trombocytter, blødning fra flere organer, inflammation af mave-tarm-kanalen, lymfom- og knoglemarvsatrofi). Gentagen oral administration af 1 og 2 mg/kg/dag til aber i op til 1 år fremkaldte reversible ændringer i knoglemarvens cellularitet, et let fald i forholdet mellem myeloide/erytroide celler og thymusatrofi. Der blev observeret en svag suppression af antallet af hvide blodlegemer ved 1 mg/kg/dag, hvilket nogenlunde svarer til dosis hos mennesker på basis af AUC-sammenligninger.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Mannitol (E 421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Pregelatineret majsstivelse
Vinsyre (E 334)
Glyceroldibehentat

Kapselskal

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- sort jernoxid (E 172)

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Indigocarmin (E 132)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- sort jernoxid (E 172)

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- povidon
- titandioxid (E 171)

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- povidon
- titandioxid (E 171)

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Trykfarve:
- shellac (E 904)
- sort jernoxid (E 172)

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- sort jernoxid (E 172)

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler

Hypromellose
Carrageenan (E 407)
Kaliumchlorid (E 508)
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Sort jernoxid (E 172)
Trykfarve:
- shellac (E 904)
- povidon
- titandioxid (E 171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Peel-open enkeltdosisblister (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalenderpakning: 7 x 1 eller 21 x 1 hård kapsel i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Sundhedspersonale og omsorgspersoner skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav.

Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide, eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/001

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/002

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/003

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/004

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/005

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/006

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/007

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/008

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/009

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/010

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/011

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/012

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/013

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatien

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tyskland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den relevante nationale myndighed i hvert land aftale detaljerne omkring et kontrolleret distributionssystem og implementere sådanne programmer nationalt for at sikre at:
 - Alt sundhedspersonale, som har til hensigt at ordinere (og udlevere) Lenalidomide Krka, modtager en informationspakke til læger, inden produktet lanceres på markedet (med samtykke fra den relevante nationale myndighed, inden udleveringen). Informationspakken skal indeholde følgende:
 - Sæt med oplysningsmateriale til sundhedspersonale
 - Informationsbrochurer til patienter
 - Patientkort
 - Produktresume (SmPC), indlægsseddel og etikettering
2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere et program til svangerskabsforebyggelse (PPP, *Pregnancy Prevention Programme*) i hvert medlemsland. Detaljerne i dette program skal aftales med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og være på plads, inden produktet lanceres på markedet.
3. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale den finale ordlyd af den information, der stiles direkte til sundhedspersonale, og indholdet af informationspakken til læger med den relevante nationale myndighed i hvert enkelt medlemsland og sikre, at materialet indeholder de nøgleelementer, der er beskrevet nedenfor.
4. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give samtykke til implementering af patientkortsystemet i hvert enkelt medlemsland.

Nøgleelementer, der skal implementeres

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersoner

Sættet med oplysningsmateriale til sundhedspersonale skal indeholde følgende elementer:

- Kort baggrundsinformation angående lenalidomid og den godkendte indikation
- Dosering
- Maksimal varighed af ordination
 - 4 ugers behandling for kvinder i den fertile alder
 - 12 ugers behandling for mænd og kvinder uden for den fertile alder
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering pga. lenalidomids teratogenicitet hos dyr og den forventede teratogene effekt af lenalidomid hos mennesker
- Vejledning i håndtering af blisteren eller kapslen med Lenalidomide Krka for sundhedspersoner og omsorgspersoner
- Sundhedspersonalets forpligtelser i forbindelse med ordinationen af Lenalidomide Krka
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med forståelig vejledning og rådgivning
 - Patienterne skal være i stand til at overholde de krav, der stilles til sikker brug af Lenalidomide Krka
 - Nødvendigheden af at forsyne patienterne med informationsbrochure og patientkort
- Råd om sikkerhed, som er relevante for alle patienter
 - Bortskaffelse af uønsket lægemiddel
 - Lokale, national-specifikke foranstaltninger for at Lenalidomide Krka, der ordineres på recept, kan udleveres
 - Beskrivelse af risikoen for tumor-flare-reaktion
 - Beskrivelse af risikoen for progression til AML hos patienter med MDS, herunder incidensrater fra kliniske studier
 - Beskrivelse af risikoen for anden primær malignitet
- Beskrivelse af PPP og kategorisering af patienter på basis af køn og fertilitet
 - Algoritme til implementering af PPP
 - Definition af kvinder i den fertile alder og af de forholdsregler, som lægen skal tage i tvivlstilfælde
- Råd om sikkerhed, som er relevante for kvinder i den fertile alder
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Beskrivelse af PPP

- Nødvendigheden af effektiv prævention (også selvom kvinden har amenoré) og definition af effektiv prævention
- Graviditetstest-regime
 - Rådgivning om passende test
 - Før behandlingen påbegyndes
 - Under behandlingen baserende på præventionsmetoden
 - Efter behandlingens afslutning
- Nødvendigheden af omgående at ophøre med Lenalidomide Krka, hvis der er mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af omgående at oplyse det til lægen, hvis der er mistanke om graviditet
- Råd om sikkerhed, som er relevante for mænd
 - Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
 - Nødvendigheden af at bruge kondomer, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke bruger sikker kontraception (også selvom manden er vasektomeret)
 - Under behandlingen med Lenalidomide Krka
 - I mindst 7 dage efter sidste dosis.
 - At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid, imens han tager, eller kort tid efter, at han er ophørt med Lenalidomide Krka
- Krav i forbindelse med en opstået graviditet
 - Instruktion i omgående at ophøre med Lenalidomide Krka, hvis der er mistanke om graviditet, hos kvindelige patienter
 - Nødvendigheden af at opsøge en læge med speciale eller erfaring i teratologi til vurdering og rådgivning
 - Lokale kontaktdetaljer til rapportering af ethvert tilfælde om mistænkt graviditet
 - Formular til rapportering af graviditet
- Tjekliste til læger for at sikre at patienter modtager passende rådgivning angående behandlingen, præventionsmetoder og beskyttelse mod graviditet i overensstemmelse med køn og fertilitet ved behandlingsstart.
- Formular til rapportering af bivirkninger.

Oplysningsbrochurer til patienter

Oplysningsbrochurer til patienterne skal omfatte:

- En brochure til fertile, kvindelige patienter
- En brochure til ikke-fertile kvindelige patienter
- En brochure til mandlige patienter

Alle patientbrochurer skal indeholde følgende elementer:

- At lenalidomid er teratogen hos dyr og forventes at have teratogen virkning hos mennesker
- Beskrivelse af patientkortet og dets nødvendighed
- Bortskaffelse af uønsket lægemiddel
- Vejledning til patienter, omsorgspersoner og familiemedlemmer i håndtering af lenalidomid
- Nationale eller andre specifikke foranstaltninger, der finder anvendelse, for at en recept på Lenalidomide Krka, kan blive udleveret
- At patienten ikke må give Lenalidomide Krka til andre personer
- At patienten ikke må donere blod under behandlingen (herunder i løbet af dosisafbrydelser) og i mindst 7 dage efter seponering af Lenalidomide Krka-behandling
- At patienten skal oplyse lægen om enhver bivirkning

De følgende informationer skal også findes i de tilsvarende brochurer:

Brochure til fertile, kvindelige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af PPP
- Nødvendigheden af effektiv prævention og definition af effektiv prævention

- Graviditetstest-regime
 - Før behandlingen påbegyndes
 - Mindst hver 4. uge under behandlingen undtagen ved bekræftet æggeledersterilisation
 - Efter behandlingens afslutning
- Nødvendigheden af omgående at ophøre med Lenalidomide Krka, hvis der er mistanke om graviditet
- Nødvendigheden af omgående at oplyse det til lægen, hvis der er mistanke om graviditet

Brochure til mandlige patienter

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Nødvendigheden af at bruge kondomer, hvis partneren, som der er seksuelt samvær med, er gravid eller fertil og ikke bruger sikker kontraception (også selvom manden er vasktommeret)
 - Under behandlingen med Lenalidomide Krka
 - I mindst 7 dage efter sidste dosis
- At han skal informere den behandlende læge omgående, hvis hans partner bliver gravid
- At han ikke må donere sæd eller sperm under behandlingen (herunder under dosisafbrydelser) og i mindst 7 dage efter ophør med behandling med Lenalidomide Krka

Patientkort

Patientkortet skal indeholde følgende elementer:

- Bekræftelse på at der er gennemført en passende rådgivning
- Dokumentation om status for fertilitet
- Datoerne for og resultaterne af graviditetstest

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 2,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/001

21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/003
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 5 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 7,5 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/005
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 10 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/007
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 10 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 15 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/009
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 15 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 20 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/011
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 20 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler

lenalidomid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 25 mg lenalidomid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

hård kapsel

7 x 1 hård kapsel

21 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Risiko for svære medfødte misdannelser. Må ikke bruges under graviditet eller amning. Du skal følge ”Programmet til svangerskabsforebyggelse” for lenalidomid.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

7 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/013
21 x 1 hård kapsel: EU/1/20/1519/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lenalidomide Krka 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Krka 25 mg kapsler

lenalidomid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

1. Bøj og riv
2. Træk

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler
Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler
lenalidomid

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Virkning

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

Anvendelse

Lenalidomide Krka anvendes hos voksne mod:

- Myelomatose
- Myelodysplastisk syndrom
- Mantle celle lymfom
- Follikulært lymfom

Myelomatose

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

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

Nydiagnosticeret myelomatose – hos patienter, som har gennemgået knoglemarvstransplantation

Lenalidomide Krka anvendes som eneste lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling, når patienterne er tilstrækkeligt restitueret efter en knoglemarvstransplantation.

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

Lenalidomide Krka tages sammen med andre lægemidler. Disse kan omfatte:

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

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

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

Myelomatose – hos patienter, som tidligere har fået behandling

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

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

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

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

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

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

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

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

Mantle celle lymfom (MCL)

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

Lenalidomide Krka anvendes alene til at behandle voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med andre lægemidler.

Follikulært lymfom (FL)

FL er en kræftform, som vokser langsomt, og påvirker B-lymfocytterne. Disse er en type hvide blodlegemer, der hjælper din krop med at bekæmpe infektioner. Hvis du har FL, kan der ophobes for mange af disse B-lymfocytter i blodet, knoglemarven, lymfeknuderne og milten.

Lenalidomide Krka tages sammen med et andet lægemiddel, der kaldes rituximab, til at behandle voksne patienter med tidligere behandlet follikulært lymfom.

Sådan virker Lenalidomide Krka

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

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

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lenalidomide Krka

Du skal læse indlægssedlen for alle de lægemidler, der skal tages i kombination med Lenalidomide Krka, før du starter behandlingen med Lenalidomide Krka.

Tag ikke Lenalidomide Krka

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Lenalidomide Krka, hvis:

- du tidligere har haft blodpropper - du har en øget risiko for at udvikle blodpropper i dine vener og arterier under behandlingen
- du har infektionstegn, såsom hoste eller feber
- du har eller tidligere har haft en virusinfektion, især hepatitis B-infektion, varicella zoster, hiv. Kontakt lægen, hvis du er i tvivl. Behandling med Lenalidomide Krka kan føre til, at virussen igen bliver aktiv hos patienter, der er bærere af virus. Dette resulterer i, at infektionen vender tilbage. Lægen bør kontrollere, om du tidligere har haft en hepatitis B-infektion
- du har nyreproblemer - din læge kan justere din dosis af Lenalidomide Krka
- du har haft et hjerteanfald, tidligere har haft en blodprop, eller hvis du ryger, har højt blodtryk eller højt kolesterolniveau
- du har haft en allergisk reaktion, mens du tog thalidomid (et andet lægemiddel til behandling af myelomatose), såsom udslæt, kløe, hævelse, svimmelhed eller vejrtrækningsbesvær
- du tidligere har oplevet en kombination af nogen af følgende symptomer: udbredt udslæt, rød hud, høj kropstemperatur, influenzalignende symptomer, forhøjede leverenzzymer, blodabnormiteter (eosinofili), forstørrede lymfeknuder – de er tegn på en svær hudreaktion, som kaldes lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner, også kendt som DRESS eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom (se også punkt 4 "Bivirkninger").

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

Hvis du oplever følgende, når som helst under eller efter behandlingen, skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen eller sygeplejersken:

- sløret syn, synstab, dobbeltsyn, talebesvær, svækkelse af en arm eller et ben, ændring af den måde, du går på, eller problemer med at holde balancen, vedvarende følelsesløshed, nedsat føleevne, tab af føleevne, hukommelsestab eller forvirring. Alle disse reaktioner kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig hjernelidelse, der kaldes progressiv multifocal leukoencefalopati (PML). Hvis du havde disse symptomer før behandlingen med Lenalidomide Krka, skal du fortælle det til lægen, hvis du oplever en ændring af dem.
- stakåndethed, træthed, svimmelhed, smerter i brystet, hurtigere hjerteslag eller hævelse i ben eller ankler. Disse kan være symptomer på en alvorlig tilstand kaldet pulmonal hypertension (se

punkt 4).

Undersøgelser og kontroller

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

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

Du vil muligvis blive vurderet for tegn på hjerte-lunge-problemer før og under behandlingen med lenalidomid.

For patienter med MDS, som får Lenalidomide Krka

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

For patienter med MCL, som får Lenalidomide Krka

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

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

For patienter med FL, som får Lenalidomide Krka

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

- inden behandling
- hver uge i de første 3 uger (1 cyklus) af behandlingen
- derefter hver 2. uge i cyklus 2 til 4 (se punkt 3 "Behandlingscyklus" for yderligere information)
- herefter ved starten af hver ny cyklus og mindst én gang om måneden.

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

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

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

Bloddonation

Du må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 7 dage efter behandlingsophør.

Børn og unge

Lenalidomide Krka anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Ældre personer og personer med nyreproblemer

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

Brug af andre lægemidler sammen med Lenalidomide Krka

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Lenalidomide Krka kan påvirke den måde, nogle af de andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke den måde, Lenalidomide Krka virker på.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

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

Graviditet, amning og prævention - information til kvinder og mænd

Graviditet

Til kvinder, der tager Lenalidomide Krka

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

Til mænd, der tager Lenalidomide Krka

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

Amning

Du må ikke amme under behandling med Lenalidomide Krka, da det er ukendt, om Lenalidomide Krka udskilles i modermælken.

Prævention

Til kvinder, der tager Lenalidomide Krka

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

Hvis du kan blive gravid

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

OG

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

Til mænd, der tager Lenalidomide Krka

Lenalidomide Krka udskilles i sæd fra mennesker. Hvis din kvindelige partner er eller kan blive gravid, og hun ikke benytter en effektiv præventionsmetode, skal du benytte kondom under og i mindst 7 dage efter behandlingsophør, selv hvis du er vasektomeret (steriliseret).

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal du tage Lenalidomide Krka

Du vil få Lenalidomide Krka af sundhedspersoner med erfaring i at behandle myelomatose, MDS, MCL eller FL.

- Når Lenalidomide Krka anvendes til behandling af myelomatose hos patienter, som ikke kan gennemgå en knoglemarvstransplantation, eller som tidligere har fået andre behandlinger, tages det sammen med andre lægemidler (se punkt 1 "Virkning og anvendelse").
- Når Lenalidomide Krka anvendes til at behandle myelomatose hos patienter, som har gennemgået en knoglemarvstransplantation, eller til at behandle patienter med MDS eller MCL, tages det alene.
- Når Lenalidomide Krka anvendes til at behandle follikulært lymfom, tages det sammen med et andet lægemiddel, der kaldes rituximab.

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

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

Behandlingscyklus

Lenalidomide Krka tages på visse dage i løbet af 3 uger (21 dage).

- Hver 21 dage kaldes en "behandlingscyklus".
- Afhængig af hvilken dag det er i cyklussen, vil du tage et eller flere af lægemidlerne. På nogle af dagene tager du imidlertid ikke nogen af lægemidlerne.
- Efter gennemførelse af hver 21-dages cyklus, skal du starte en ny "cyklus" i løbet af de næste 21 dage.

ELLER

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

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

Hvor meget Lenalidomide Krka der skal tages

Før du starter behandlingen, vil din læge fortælle dig:

- hvor meget Lenalidomide Krka du skal tage
- hvor meget du evt. skal tage af de andre lægemidler i kombination med Lenalidomide Krka
- på hvilke dage af din behandlingscyklus, du skal tage hvert lægemiddel.

Hvordan og hvornår Lenalidomide Krka tages

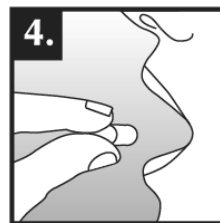
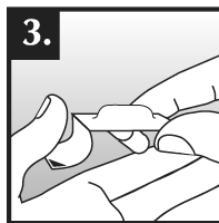
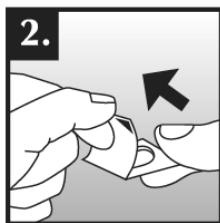
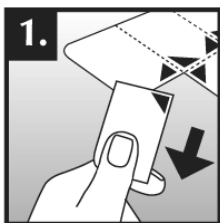
- Slug kapslerne hele, helst med vand.
- Kapslerne må ikke åbnes, knuses eller tygges. Hvis pulveret fra en knækket Lenalidomide Krka-kapsel får kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med sæbe og vand.
- Sundhedspersonale, omsorgspersoner og pårørende skal bære engangshandsker, når de håndterer blisteren eller kapslen. Handskerne skal derefter tages forsigtigt af for at forhindre eksponering af huden, anbringes i en plastpose af polyethylen, som kan forsegles, og bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Derefter skal hænderne vaskes grundigt med sæbe og vand. Kvinder, der er gravide eller tror, de kan være gravide, må ikke håndtere blisteren eller kapslen.
- Du kan tage kapslerne med eller uden mad.
- Du bør tage Lenalidomide Krka-kapslerne på nogenlunde samme tidspunkt på de planlagte dage.

Sådan tages Lenalidomide Krka

For at tage kapslen ud af blisterpakningen:

1. Hold blisterpakningen i enderne og afriv en blisterlomme fra resten af blisterkortet ved forsigtigt

- at rive langs perforeringen rundt om den.
2. Træk i enden af foliet, og træk foliet helt af.
 3. Vend kapslen ud i hånden.
 4. Slug kapslen hel, helst med vand.



Varighed af behandlingen med Lenalidomide Krka

Lenalidomide Krka tages i behandlingscykluser på hver 21 eller 28 dage. (se ovenstående "Behandlingscyklus"). Du bør fortsætte med behandlingscykluserne, indtil lægen siger, du skal stoppe.

Hvis du har taget for meget Lenalidomide Krka

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

Hvis du har glemt at tage Lenalidomide Krka

Hvis du har glemt at tage Lenalidomide Krka på det normale tidspunkt og

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks ophøre med at tage Lenalidomide Krka og søge læge, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for akut lægebehandling:

- Nældefeber, udslæt, hævelse af øjne, mund eller ansigt, vejrtrækningsbesvær eller kløe, hvilket kan være symptomer på alvorlige allergiske reaktionstyper, der kaldes angioødem og anafylaktisk reaktion.
- En alvorlig allergisk reaktion, der kan starte som udslæt i ét område, men som breder sig med udbredt tab af hud over hele kroppen til følge (Stevens-Johnson syndrom og/eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer, blodabnormiteter (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, som også kaldes DRESS eller lægemiddeloverfølsomhed). Se også punkt 2.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, sår i munden eller andre symptomer på infektion (herunder i blodet (sepsis))
- Blødning eller blå mærker, uden at der har været skader
- Smerter i brystet eller benene
- Kortåndethed
- Knoglesmerter, muskelsvaghed, forvirring eller træthed, der kan skyldes et højt indhold af kalcium i blodet.

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

Andre bivirkninger

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

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

- Et fald i antallet af røde blodlegemer, hvilket kan føre til blodmangel og forårsage træthed og svækkelse
- Udslæt, kløe
- Muskelkrampe, muskelsvaghed, muskelsmerter, ømme muskler, knoglesmerter, ledsmerter, rygsmerte, smerter i arme og ben
- Hævelser i hele kroppen, herunder af arme og ben
- Svaghedsfølelse, træthed
- Feber og influenzalignende symptomer, herunder feber, muskelsmerter, hovedpine, ørepine, hoste og kulderystelser
- Følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelse i huden, smerter i hænder eller fødder, svimmelhed, rysten
- Nedsat appetit, ændring i den måde, mad smager på
- Forøget smerte, tumorstørrelse eller rødme omkring tumoren
- Vægttab
- Forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter, halsbrand
- Lavt kalium- eller calcium- og/eller natriumindhold i blodet
- Skjoldbruskkirtel, der ikke fungerer så godt, som den skulle
- Smerter i benene (der kan være et symptom på blodprop), brystsmerte eller stakåndethed (der kan være et symptom på blodpropper i lungerne, hvilket kaldes lungeemboli)
- Alle slags infektioner, herunder infektion i bihulerne i begge sider af næsen, infektion i lungerne og de øvre luftveje
- Stakåndethed
- Sløret syn
- Uklarhed af øjet (grå stær)
- Nyreproblemer, herunder at nyrerne ikke fungerer ordentligt eller ikke kan opretholde en normal funktion
- Unormale prøver for leverfunktionen
- Forhøjede leverprøver
- Ændringer af et protein i blodet, der kan få dine arterier til at hæve (vaskulitis)
- Forhøjet sukkerniveau i blodet (sukkersyge)
- Nedsat sukkerniveau i blodet
- Hovedpine
- Næseblod
- Tør hud
- Depression, humørsvingninger, søvnbesvær
- Hoste
- Blodtryksfald
- En ubestemmelig følelse af ubehag i kroppen, utilpashed
- Øm og betændt mund, mundtørhed
- Dehydrering

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

- Ødelæggelse af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- Visse typer af hudsvulster
- Blødning af gummerne, maven eller tarmene

- Forhøjet blodtryk, langsom eller hurtig eller uregelmæssig hjerterytme
- Stigning i mængden af et stof, der dannes ved normal og unormal nedbrydning af røde blodlegemer
- Øget niveau af et type protein, som indikerer betændelse i kroppen
- Mørkfarvning af huden, misfarvning af huden, der skyldes blødning under huden, typisk forårsaget af stød, hævelse af blodfyldt hud, blå mærker
- Øget niveau af urinsyre i blodet
- Hududslæt, rødme af huden, revner eller afskalning af huden, nældefeber
- Øget svedtendens, nattesved
- Synkebesvær, ondt i halsen, besvær med stemmens kvalitet eller stemmeforandring
- Næseflåd
- Produktion af meget mere eller meget mindre urin end normalt eller manglende evne til at styre vandladningen
- Blod i urinen
- Stakåndethed, især i liggende stilling (hvilket kan være et symptom på hjertesvigt)
- Vanskelighed ved at få erektion
- Slagtilfælde, besvimelse, vertigo (problem med det indre øre, hvilket kan føre til, at du føler, at alt snurrer rundt), midlertidigt bevidsthedstab
- Smerter i brystet, der spreder sig ud til arme, hals, kæbe, ryg eller mave, en følelse af at være svedig og kortåndet, har kvalme eller kaster op (hvilket kan være symptomer på et hjerteanfald (myokardieinfarkt))
- Muskelsvaghed, manglende energi
- Nakkesmerter, brystmerter
- Kulderystelser
- Hævelse af led
- Galdeflowet fra leveren nedsat eller blokeret
- Lavt niveau af fosfat eller magnesium i blodet
- Talebesvær
- Leverskade
- Balanceproblemer, bevægelsesbesvær
- Døvhed, ringen for ørerne (tinnitus)
- Nervesmerter, ubehagelig unormal følelse, især ved berøring
- Forhøjet indhold af jern i kroppen
- Tørst
- Forvirring
- Tandpine
- Fald, som kan medføre tilskadekomst

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

- Blødning inde i kraniet
- Kredsløbsproblemer
- Synstab
- Tab af sexlyst (libido)
- Produktion af stor mængde urin samt knoglesmerter og svaghed, hvilket kan være symptomer på en nyrelidelse (Fanconis syndrom)
- Gulfarvning af hud, slimhinder eller øjne (gulsot), lys afføring, mørk urin, hudkløe, udslæt, smerter eller opsvulmet mave – dette kan være symptomer på leverskade (leversvigt)
- Mavesmerter, oppustethed eller diarré, hvilket kan være symptomer på betændelse i tyktarmen (hvilket kaldes kolitis eller tyflitis)
- Beskadigelse af cellerne i nyrerne (kaldes tubulær nekrose)
- Ændring af hudfarven, følsomhed over for sollys
- Tumorlysesyndrom – metaboliske komplikationer, der kan forekomme under kræftbehandling og nogle gange endda uden behandling. Disse komplikationer skyldes nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller og kan omfatte følgende: ændringer i blodkemi såsom høj kalium, fosfor, urinsyre og lav calcium førende til ændringer i nyrefunktion, hjerterytme, krampeanfald og nogle gange død
- Forhøjet blodtryk i de blodkar, der forsyner lungerne (pulmonal hypertension)

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Pludselig eller mild, men forværret smerte i den øvre del af maven og/eller ryg, som varer ved i nogle dage, eventuelt ledsaget af kvalme, opkastning, feber og hurtig puls. Disse symptomer kan skyldes betændelse i bugspytkirtlen.
- Hiven efter vejret, stakåndethed eller tør hoste – disse symptomer kan skyldes betændelse i lungevævet.
- Sjældne tilfælde af muskelnedbrydning (muskelsmerter, svaghed eller hævelse), hvilket kan føre til nyreproblemer (rhabdomyolyse), er blevet observeret. I nogle af tilfældene blev Lenalidomide Krka givet samtidigt med et statin (en type lægemiddel til at sænke kolesterol i blodet).
- En sygdom, som påvirker huden og forårsages af en betændelseslignende reaktion i de små blodkar, sammen med smerter i leddene og feber (leukocytoklastisk vaskulitis).
- Nedbrydning af mave- eller tarmvæggen. Dette kan føre til en meget alvorlig infektion. Fortæl det til lægen, hvis du får svære mavesmerter, feber, kvalme, opkastning, blod i afføringen eller ændret afføringsmønster.
- Virusinfektioner, herunder herpes zoster (som også kaldes “helvedesild“, en virus sygdom, der giver et smertefuldt hududslæt med blærer) og en tilbagevendende hepatitis B-infektion (som kan give en gulfarvning af hud og øjne, mørkebrun urin, højresidige mavesmerter, feber og kvalme eller opkastning).
- Afstødning af transplanterede solide organer (såsom nyre eller hjerte).

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lenalidomide Krka indeholder:

- Aktivt stof : Lenalidomid. Hver hård kapsel indeholder lenalidomidhydrochloridmonohydrat svarende til 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg eller 25 mg lenalidomid.
- Øvrige indholdsstoffer: Kapselindhold: Mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose (E 460), pregelatineret majsstivelse, vinsyre (E 334) og glyceroldibehentat.
- Øvrige indholdsstoffer: Kapselskal:
Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler:
Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), indigocarmin (E 132), trykfarve (shellac (E 904), sort jernoxid (E 172)).

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), indigocarmin (E 132), trykfarve (shellac (E 904), sort jernoxid (E 172)).

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172), trykfarve (shellac (E 904), povidon, titandioxid (E 171)).

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172), indigocarmin (E 132), trykfarve (shellac (E 904), povidon, titandioxid (E 171)).

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172), indigocarmin (E 132), trykfarve (shellac (E 904), sort jernoxid (E 172)).

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), indigocarmin (E 132), trykfarve (shellac (E 904), sort jernoxid (E 172)).

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler:

Hypromellose, carrageenan (E 407), kaliumchlorid (E 508), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172), trykfarve (shellac (E 904), povidon, titandioxid (E 171)).

Udseende og pakningsstørrelser

Lenalidomide Krka 2,5 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er grøn mærket "2.5" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 4, længde 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er blå, kapselkroppen er blå mærket "5" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 2, længde 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er brun mærket "7.5" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 1, længde 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er brun mærket "10" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 0, længde 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er blå mærket "15" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 2, længde 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er grøn, kapselkroppen er blå mærket "20" med sort. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 1, længde 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg hårde kapsler (kapsler):

Kapselhætten er brun, kapselkroppen er brun mærket "25" med hvid. Kapselindholdet er hvidt til gullighvidt eller brunhvidt pulver. Hård kapsel størrelse: 0, længde 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka fås i æsker med 7 x 1 eller 21 x 1 hård kapsel i peel-open enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Fremstiller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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