

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 5 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 7,5 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 10 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 15 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 20 mg harde kapsler
Lenalidomide Grindeks 25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 2,5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 20 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 39 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 7,5 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 59 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 10 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 10 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 79 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 15 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 15 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 118 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 20 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 20 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 157 mg laktose.

Lenalidomide Grindeks 25 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder lenalidomidammoniumklorid tilsvarende 25 mg lenalidomid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 197 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg harde kapsler

Lysegrønne/hvite kapsler, størrelse 4, 14,3 mm, merket med "L2.5" med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 5 mg harde kapsler
Hvite kapsler, størrelse 4, 14,3 mm, merket med “L5” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg harde kapsler
Svakt gule/hvite kapsler, størrelse 3, 15,9 mm, merket med “L7.5” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 10 mg harde kapsler
Lysegrønne/svakt gule kapsler, størrelse 2, 18,0 mm, merket med “L10” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 15 mg harde kapsler
Blå/hvite kapsler, størrelse 1, 19,4 mm, merket med “L15” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 20 mg harde kapsler
Lysegrønne/blå kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “L20” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 25 mg harde kapsler
Hvite kapsler, størrelse 0, 21,7 mm, merket med “L25” med hvitt eller nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Myelomatose

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

Lenalidomide Grindeks som kombinasjonsbehandling med deksametason, eller bortezomib og deksametason, eller melfalan og prednison (se pkt. 4.2) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

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

Follikulært lymfom

Lenalidomide Grindeks i kombinasjon med rituksimab (anti-CD20-antistoff) er indisert for behandling av voksne pasienter med tidligere behandlet follikulært lymfom (Grad 1–3a).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

For alle indikasjoner beskrevet nedenfor:

- Dosen modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieresultater (se pkt. 4.4).
- Det anbefales å foreta dosejusteringer, under behandling og gjenoppstart av behandling, for å håndtere trombocytopeni, og nøytropeni av Grad 3 eller 4, eller annen toksisitet Grad 3 eller 4 som antas å henge sammen med lenalidomid.
- Ved nøytropeni bør bruk av vekstfaktorer under behandlingen av pasienten vurderes.
- Dersom det har gått mindre enn 12 timer siden en dose ble glemt, kan pasienten ta dosen. Dersom det har gått mer enn 12 timer siden det vanlige tidspunktet for dosen, skal pasienten ikke ta dosen, men i stedet ta neste dose til vanlig tid neste dag.

Dosering

Nydiagnostisert myelomatose (NDMM)

- Lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til sykdomsprogresjon hos pasienter

hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ og/eller blodplatetallet er $< 50 \times 10^9/\text{liter}$.

Anbefalt dose

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

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

^a Dosereduksjon for begge legemidler kan foretas uavhengig

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til $< 25 \times 10^9/\text{liter}$	Stopp lenalidomiddoseringen i resten av syklusen ^a
Igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/\text{liter}$	Reduser med ett dosenivå når dosering gjenopptas i neste syklus

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

- *Absolutt nøytrofilitall (ANC) –nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
Første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 1 \times 10^9/\text{liter}$ når nøytropeni er eneste observerte toksisitet	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

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

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

- Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason etterfulgt av lenalidomid og deksametason frem til sykdomsprogresjon hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

Innledende behandling: Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

Lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason skal ikke startes hvis absolutt nøytrofilitall (ANC) er $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ og/eller blodplatetallet er $< 50 \times 10^9/\text{liter}$.

Anbefalt startdose av lenalidomid er 25 mg oralt én gang daglig på dag 1–14 av hver 21-dagers syklus i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Bortezomib skal administreres ved subkutan injeksjon (1,3 mg/m² kroppsoverflate) to ganger i uken på dag 1, 4, 8 og 11 av hver 21-dagers syklus. For ytterligere informasjon om dose, doseringsplan og dosejustering for legemidler som administreres sammen med lenalidomid, se pkt. 5.1 og gjeldende preparatmtaler.

Opptil åtte 21-dagers sykluser (24 uker med innledende behandling) anbefales.

Videre behandling: Lenalidomid i kombinasjon med deksametason frem til progresjon

Fortsett med lenalidomid 25 mg oralt én gang daglig på dag 1–21 av gjentatte 28-dagers sykluser i kombinasjon med deksametason. Behandling skal fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

- *Trinn for å redusere dose*

	Lenalidomid ^a
Startdose	25 mg
Dosenivå -1	20 mg
Dosenivå -2	15 mg
Dosenivå -3	10 mg
Dosenivå -4	5 mg
Dosenivå -5	2,5 mg

^a Dosereduksjon for alle legemidler kan foretas uavhengig

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til < 30 x 10 ⁹ /liter	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til ≥ 50 x 10 ⁹ /liter	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under 30 x 10 ⁹ /liter	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til ≥ 50 x 10 ⁹ /liter	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

- *Absolutt nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
Første gang faller til < 0,5 x 10 ⁹ /liter	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til ≥ 1 x 10 ⁹ /liter når nøytropeni er den eneste observerte toksisitet	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
Igjen stiger til ≥ 0,5 x 10 ⁹ /liter når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under < 0,5 x 10 ⁹ /liter	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til ≥ 0,5 x 10 ⁹ /liter	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

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

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

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er < 1,5 x 10⁹/liter og/eller blodplatetallet er < 75 x 10⁹/liter.

Anbefalt dose

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolutt nøytrofittall (ANC) – nøytropeni*

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

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

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

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid skal startes etter adekvat hematologisk bedring etter ASCT hos pasienter uten tegn til progresjon. Lenalidomidbehandlingen skal ikke startes hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ og/eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/\text{liter}$.

Anbefalt dose

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

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

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til $< 30 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig

- *Absolutt nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
Første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ ^a	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med dosenivå -1 én gang daglig
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå én gang daglig.

•

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

Myelomatose med minst én tidligere behandling

Lenalidomidbehandlingen må ikke startes hvis ANC er $< 1,0 \times 10^9/\text{liter}$ og/eller blodplatetallet er $< 75 \times 10^9/\text{liter}$ eller, avhengig av benmargsinfiltrasjonen av plasmaceller, blodplatetallet er $< 30 \times 10^9/\text{liter}$.

Anbefalt dose

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

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

- *Trinn for å redusere dose*

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

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
Første gang faller til $< 30 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid

Igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på dosenivå -1
For hvert etterfølgende fall til under $30 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 30 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2 eller -3) én gang daglig. Ikke gi doser under 5 mg én gang daglig.

- *Absolut nøytrofilitall (ANC) – nøytropeni*

Når ANC	Anbefalt forløp ^a
Første gang faller til $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ når nøytropeni er den eneste observerte toksisitet	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid med startdose én gang daglig
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$ når det observeres andre doseavhengige hematologiske toksisiteter enn nøytropeni	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid én gang daglig på dosenivå - 1
For hvert etterfølgende fall til under $< 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Igjen stiger til $\geq 0,5 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -1, -2 eller -3) én gang daglig. Ikke gi doser under 5 mg én gang daglig.

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

Follikulært lymfom (FL)

Lenalidomidbehandling må ikke startes hvis ANC er $< 1 \times 10^9/\text{l}$ og/eller blodplatetallet $< 50 \times 10^9/\text{l}$, med mindre det er sekundært til lymfominfiltrering i benmargen.

Anbefalt dose

Den anbefalte startdosen med lenalidomid er 20 mg, oralt en gang daglig på dag 1 til 21 i gjentatte 28-dagers sykluser i opptil 12 behandlingssykluser. Den anbefalte startdosen med rituksimab er $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenøst (IV) hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og dag 1 i hver 28-dagers syklus i syklus 2 til og med 5.

- *Trinn for å redusere dose*

Start dose	20 mg en gang daglig på dag 1–21, hver 28. dag
Dosenivå -1	15 mg en gang daglig på dag 1–21, hver 28. dag
Dosenivå -2	10 mg en gang daglig på dag 1–21, hver 28. dag
Dosenivå -3	5 mg en gang daglig på dag 1–21, hver 28. dag

For dosejustering grunnet toksisitet med rituksimab, se den tilhørende preparatomtalen.

- *Trombocytopeni*

Når blodplatetall	Anbefalt forløp
Faller til $< 50 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
Igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta på neste lavere dosenivå (dosenivå -1)
For hvert etterfølgende fall til under $50 \times 10^9/\text{liter}$	Avbryt behandlingen med lenalidomid og utfør CBC minst hver 7. dag
Igjen stiger til $\geq 50 \times 10^9/\text{liter}$	Gjenoppta behandlingen med lenalidomid på neste lavere dosenivå (dosenivå -2 eller -3) én gang daglig. Ikke gi doser under dosenivå -3.

- *Absolut nøytrofiltall (ANC) – nøytropeni*

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

^a Dersom nøytropeni er eneste toksisitet ved et dosenivå, kan legen velge å legge til G-CSF

Follikulært lymfom (FL)

Tumorlysesyndrom (TLS)

Alle pasienter skal få TLS profylaktisk (allopurinol, rasburikase eller tilsvarende i samsvar med institusjonens retningslinjer) og være godt hydrert (oralt) i den første uken av den første syklusen, eller lenger hvis det er klinisk indisert. Det skal tas et kjemipanel fra pasienten ukentlig for å overvåke for TLS i den første syklusen og som klinisk indisert.

Lenalidomid kan fortsettes (opprethold dose) hos pasienter med laboratoriemålt TLS eller klinisk TLS av Grad 1, eller dosen kan reduseres med ett nivå og lenalidomid fortsettes, etter legens skjønn. Kraftig intravenøs hydrering skal gis, og egnet medisinsk behandling gis i samsvar med lokal standardpleie, til unormalheter i elektrolyttene er korrigert. Rasburikase-behandling og sykehusinnleggelse utføres etter legens skjønn. Når TLS reduseres til Grad 0, skal lenalidomid gjenopptas ved neste lavere dose, etter legens skjønn (se pkt. 4).

Tumor flare-reaksjon

Etter legens skjønn kan lenalidomidbehandling fortsette hos pasienter med tumor flare-reaksjon (TFR) Grad 1 eller 2 uten avbrudd eller endring. Etter legens skjønn kan behandling med ikke-steroider anti-inflammatoriske legemidler (NSAID-er), kortikosteroider med begrenset varighet og/eller narkotiske analgetika administreres. Hos pasienter med TFR Grad 3 eller 4 skal behandling med lenalidomid avbrytes og behandling med NSAID-er, kortikosteroider og/eller narkotiske analgetika iverksettes. Når TFR løser seg til $\leq$ Grad 1, skal behandling med lenalidomid gjenopptas på samme dosenivå for resten av syklusen. Pasienter kan bli behandlet for å håndtere symptomer, i samsvar med retningslinjene for behandling av TFR Grad 1 og 2 (se pkt. 4).

Alle indikasjoner

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

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

Spesielle populasjoner

- Pediatrik populasjon

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

- Eldre

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

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

Nydiagnostisert myelomatose: pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt

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

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

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

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

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

Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

Follikulært lymfom

For pasienter med follikulært lymfom som får behandling med lenalidomid i kombinasjon med rituksimab, er den totale forekomsten av bivirkninger lik for pasienter over 65 år som for pasienter under 65 år. Ingen total forskjell i effekt mellom de to aldersgruppene ble observert.

- Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Det kreves ingen dosejusteringer hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og myelomatose eller follikulært lymfom. Følgende dosejusteringer anbefales ved oppstart av behandling og under behandling av pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Det er ingen erfaring fra fase 3-studier med terminal nyresvikt (ESRD) ($Cl_{cr} < 30$ ml/minutt krever dialyse).

Myelomatose

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

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

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

Follikulært lymfom

Nyrefunksjon (Clcr)	Dosejustering (dag 1 til 2 i gjentatte 28-dagers sykluser)
Moderat nedsatt nyrefunksjon ($30 \leq \text{Clcr} < 60$ ml/min)	10 mg en gang daglig ^{1,2}
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Clcr < 30 ml/minutt, krever ikke dialyse)	Ingen tilgjengelige data ³
Terminal nyresvikt (ESRD) (Clcr < 30 ml/minutt, krever dialyse)	Ingen tilgjengelige data ³

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

² For pasienter på en startdose på 10 mg, ved dosereduksjon for å behandle Grad 3 eller 4 nøytropeni eller trombocytopeni, eller annen Grad 3 eller 4. Ved toksisitet vurdert å være knyttet til lenalidomid, skal ikke dosen være lavere enn 5 mg annenhver dag.

³ Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD var utelukket fra studien.

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

- Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Advarsel mot graviditet

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

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

Kriterier for kvinner som ikke er fertile

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

- Alder ≥ 50 år og naturlig amenoré i ≥ 1 år (amenore etter kreftbehandling eller ved

- amming utelukker ikke fertilitet)
- Prematur ovariesvikt bekreftet av en spesialist i gynekologi
- Tidligere bilateral salpingo-ooforektomi eller hysterektomi
- Genotype XY, Turners-syndrom, uterusagenesi.

Rettledning

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

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

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

- Forstå den forventende teratogene risikoen dersom vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne
- Forstå nødvendigheten av å bruke kondom hvis vedkommende er involvert i seksuell aktivitet med en gravid eller fertil kvinne som ikke bruker effektiv prevensjon (selv om mannen har fått vasektomi), under behandlingen og i minst 7 dager etter at doseringen er avbrutt eller behandlingen er avsluttet.
- Forstå at dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar Lenalidomid Grindeks eller kort tid etter at han har sluttet å ta Lenalidomid Grindeks, skal han informere sin behandlende lege omgående, og at det anbefales å henvise den kvinnelige partneren til en lege som er spesialist eller har erfaring innen teratologi for utredning og rådgivning.

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

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

Prevensjon

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

Følgende kan anses å være eksempler på egnede prevensjonsmetoder:

- Implantat
- Livmorinnlegg som avgir levonorgestrel
- Medroksyprogesteronacetat-depot

- Eggledersterilisering
- Samleie kun med vasektomert mannlig partner; vasektomi må være bekreftet ved to negative sædanalyser
- P-piller med kun ovulasjonshemmende progesteron (dvs. desogestrel)

På grunn av den økte risikoen for venøs tromboemboli hos pasienter med myelomatose som tar kombinasjonsbehandling med lenalidomid, og i mindre grad hos pasienter med myelomatose som tar lenalidomid som monoterapi, anbefales ikke kombinasjons-p-piller (se også pkt. 4.5). Dersom en pasient i øyeblikket bruker kombinasjons-p-piller, bør pasienten skifte til en av de effektive metodene som er angitt ovenfor. Risikoen for venøs tromboemboli fortsetter i 4–6 uker etter seponering av kombinasjons-p-piller. Effekt av prevensjonssteroider kan bli redusert ved samtidig behandling med deksametason (se pkt. 4.5).

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

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

Graviditetstester

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

Før behandling startes

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

Oppfølging og avslutning av behandlingen

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

Andre forholdsregler

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

Pasienter må ikke gi blod under behandlingen og i minst 7 dager etter seponering av lenalidomid. Helsepersonell og omsorgsgivere skal bruke engangshansker når blisterpakningen eller kapselen håndteres. Kvinner som er gravide eller tror de kan være gravide, skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 6).

Opplæringsmateriell, restriksjoner vedrørende forskrivning og utlevering

For å hjelpe pasientene å unngå at et foster eksponeres for lenalidomid, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen stille opplæringsmateriell til rådighet til helsepersonell for å forsterke advarslene om forventet teratogenitet av lenalidomid, slik at de skal kunne gi råd om prevensjon før behandlingen startes og gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstester. Legen som forskriver legemidlet må informere mannlige og kvinnelige pasienter om forventet teratogen risiko, samt strenge prevensjonstiltak mot graviditet i samsvar med det som er spesifisert i det graviditetsforebyggende programmet. Legen må også gi pasienter egnede opplæringsbrosjyrer for pasienter, pasientkort

og/eller tilsvarende hjelpemidler i samsvar med nasjonalt implementert pasientkortsystem. Nasjonalt kontrollert distribusjonssystem er implementert i samarbeid med hvert lands legemiddelmyndighet. Det kontrollerte distribusjonssystemet omfatter bruk av et pasientkort og/eller tilsvarende hjelpemidler for forskrivnings- og/eller utleveringskontroll, og innhenting av detaljerte data relatert til indikasjonen for å tett overvåke ikke godkjent (off-label) bruk i det enkelte land. Ideelt sett skal graviditetstest, utstedelsen av en resept og utlevering skje på samme dag. Utleveringen av lenalidomid til fertile kvinner bør skje innen 7 dager etter forskrivningen, og etter at en medisinsk overvåket negativ graviditetstest er utført. Resepter til fertile kvinner skal gjelde for behandling som varer i maksimalt 4 uker i samsvar med doseregimene for de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.2). For andre pasienter skal resepter gjelde for behandling som varer i maksimalt 12 uker.

Andre advarsler og forsiktighetsregler

Hjerteinfarkt

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

Venøse og arterielle tromboemboliske komplikasjoner

Hos pasienter med myelomatose er kombinasjonen med lenalidomid og deksametason assosiert med en økt risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli). Risikoen for venøs tromboemboli ble sett i mindre grad med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison.

Pasienter med myelomatose som fikk lenalidomid som monoterapi ble assosiert med en lavere risiko for venøs tromboemboli (hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli) enn pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.5 og 4.8).

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

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

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

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

Lunghypertensjon

Tilfeller av lunghypertensjon, noen fatale, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid. Pasienter bør vurderes for tegn og symptomer på underliggende hjerte- og lungesykdom før oppstart og under behandling med lenalidomid.

Nøytropeni og trombocytopeni

De viktigste dosebegrensende toksiske virkningene av lenalidomid inkluderer nøytropeni og trombocytopeni. En fullstendig blodcelletelling, herunder telling av de hvite blodcellene, med differensialtelling, blodplattetelling, hemoglobin og hematokritt skal utføres ved baseline, hver uke i de første 8 ukene av behandlingen med lenalidomid og deretter hver måned for å monitorere med hensyn til cytopeni. Ved follikulært lymfom skal monitoreringsplanen være ukentlig de første 3 ukene i syklus 1 (28 dager), annenhver uke i syklus 2 til og med 4, og deretter ved starten av hver påfølgende syklus. Det kan være nødvendig å avbryte doseringen eller redusere dosen (se pkt. 4.2).

Ved nøytropeni bør legen også vurdere å bruke vekstfaktorer under behandlingen av pasienten.

Pasienter skal anbefales å rapportere febrile episoder umiddelbart.

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

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

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

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

Generelt ble nøytropeni Grad 4 observert med en høyere frekvens i gruppene med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandling med placebo i de 2 studiene som evaluerte vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos NDMM-pasienter som hadde gjennomgått ASCT (henholdsvis 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 16,4 % vs. 0,7 % i IFM 2005-02). Febril nøytropeni Grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i gruppene med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med gruppene med vedlikeholdsbehandling med placebo i de to studiene (henholdsvis 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % etter start av vedlikeholdsbehandling] i CALGB 100104 og 0,3 % vs. 0 % i IFM 2005-02). Pasienter bør rådes til å omgående rapportere feberepisoder, da behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

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

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

Nøytropeni Grad 4 ble observert med en lavere frekvens i gruppen med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (RVd) sammenlignet med sammenligningsgruppen Rd (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril nøytropeni Grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i RVd- og Rd-gruppen (0,0 % vs. 0,4 %). Pasienter bør rådes til å rapportere feberepisoder omgående, behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Trombocytopeni Grad 3 eller 4 ble observert med en høyere frekvens i RVd-gruppen sammenlignet med sammenligningsgruppen Rd (17,2 % vs. 9,4 %).

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

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

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

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

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

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

- Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

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

- Follikulært lymfom

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab hos pasienter med follikulært lymfom er forbundet med en høyere forekomst av nøytropeni Grad 3 eller 4 sammenlignet med hos pasienter behandlet med placebo/rituksimab. Febril nøytropeni og Grad 3 eller 4 trombocytopeni ble oftere observert hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab, se pkt. 4.8).

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

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

Perifer nevropati

Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid, som er kjent for å indusere perifer nevropati. Det ble ikke observert noen økning i perifer nevropati med lenalidomid i kombinasjon med deksametason eller melfalan og prednisolon eller lenalidomid monoterapi eller ved bruk av lenalidomid over lang tid

ved behandling av nydiagnostisert myelomatose.

Kombinasjonen av lenalidomid og intravenøs bortezomib og deksametason hos pasienter med myelomatose er forbundet med en høyere frekvens av perifer nevropati. Frekvensen var lavere når bortezomib ble administrert subkutant. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.8 og preparatomtalen til bortezomib.

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

Ettersom lenalidomid har en antineoplastisk aktivitet kan det oppstå komplikasjoner i form av tumorlysesyndrom (TLS). Tilfeller av TLS og tumor flare-reaksjon (TFR), inkludert fatale tilfeller, er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter med risiko for TLS og TFR er de med stor tumorbelastning forut for behandlingen. Det skal utvises forsiktighet når lenalidomid gis til disse pasientene. Disse pasientene bør nøye overvåkes, særlig i den første syklusen eller ved doseøkninger, og det skal tas relevante forholdsregler.

- Follikulært lymfom

Tett overvåking og evaluering for TFR anbefales. Tumor flare kan imitere PD. Pasienter som opplevde Grad 1 og 2 TFR, ble behandlet med kortikosteroider, NSAID-er og/eller narkotiske analgetika for behandling av TFR-symptomer. Avgjørelsen om å iverksette terapeutiske tiltak skal tas etter grundig klinisk vurdering av den enkelte pasienten (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tett overvåking og evaluering for TLS anbefales. Pasienter skal være godt hydrert og få TLS profylaktisk, i tillegg til ukentlige kjemipaneler i den første syklusen eller lenger, som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8).

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner inkludert SJS, TEN og DRESS, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid (se pkt. 4.8).

Pasienter skal informeres av forskrivende lege om tegn og symptomer på disse reaksjonene, og få beskjed om å oppsøke legehjelp umiddelbart hvis de utvikler disse symptomene. Lenalidomid skal seponeres ved angioødem, anafylaktisk reaksjon, eksfoliativt eller bulløst utslett, eller ved mistanke om SJS, TEN eller DRESS, og behandling skal ikke gjenopptas etter seponering ved slike reaksjoner. Avhengig av alvorlighetsgrad bør avbrudd eller seponering av lenalidomid vurderes ved andre former for hudreaksjoner. Pasienter som tidligere har fått allergiske reaksjoner ved talidomidbehandling, skal overvåkes nøye, da en mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen. Pasienter med tidligere alvorlig utslett i anamnesen i forbindelse med talidomidbehandling skal ikke få behandling med lenalidomid.

Ny primær malignitet

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

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

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

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

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

Hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som fikk lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason, var forekomst av hematologisk SPM 0,00 – 0,16 pr. 100 personår, og forekomsten av solide tumorer ved SPM var 0,21 – 1,04 pr. 100 personår.

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

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

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

Nye primære maligniteter ved follikulært lymfom

I en residiv/refraktær iNHL-studie som inkluderte pasienter med follikulært lymfom, ble det ikke observert noen økt risiko for SPM-er i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen. Hematologisk SPM av AML oppsto hos 0,29 pr. 100 person-år i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med 0,29 pr. 100 person-år hos pasienter som fikk placebo/rituksimab. Forekomsten av hematologisk pluss fast tumor-SPM-er (unntatt ikke-melanom hudkreft) var 0,87 pr. 100 person-år i lenalidomid/rituksimab-armen, sammenlignet med 1,7 pr. 100 person-år hos pasienter som fikk placebo/rituksimab med en median oppfølging på 30,59 måneder (område 0,6 til 50,9 måneder).

Ikke-melanom hudkreft er en identifisert risiko og omfatter plateepitelkarsinomer i hud eller basalcellekarsinomer.

Legen skal overvåke pasienten med tanke på utvikling av SPM-er. Både den potensielle fordelene ved lenalidomid og risikoen for SPM-er skal vurderes når behandling med lenalidomid vurderes.

Leversykdom

Leversvikt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjonsbehandling: akutt leversvikt, toksisk hepatitt, cytolytisk hepatitt, kolestatisk hepatitt og blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt er rapportert. Mekanismene for alvorlig legemiddelindusert levertoksitet forblir ukjent, selv om underliggende virussykdom i leveren, forhøyede leverenzymmer ved baseline og mulig behandling med antibiotika i enkelte tilfeller kan være risikofaktorer.

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

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

Infeksjon med eller uten nøytropeni

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

Virusreakivering

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

Noen tilfeller av virusreakivering hadde fatalt utfall.

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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert med lenalidomid flere måneder til flere år etter oppstart av behandlingen. De fleste av disse tilfellene er observert hos pasienter som samtidig behandles med deksametason eller som har fått en annen immunsuppressiv kjemoterapi. Behandlende lege bør overvåke pasienten med jevne mellomrom og vurdere PML i differensialdiagnosen dersom nye eller forverrede neurologiske symptomer, kognitive eller adferdsrelaterte tegn eller symptomer oppstår. Pasienter bør også rådes til å informere deres partner eller omsorgsperson om behandlingen sin, da de kan oppdage symptomer pasienten ikke selv legger merke til.

Vurderingen for PML bør baseres på neurologiske undersøkelser, magnetresonansundersøkelse av hjernen og testing for JC-virus (JCV) DNA i cerebrospinalvæske eller hjernebiopsi ved polymerasekjedereaksjon (PCR). En negativ JCV PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og evaluering kan være nødvendig dersom ingen alternativ diagnose kan stilles.

Dersom PML mistenkes, skal videre dosering opphøre inntil PML er utelukket. Dersom PML bekreftes, skal lenalidomid seponeres permanent.

Pasienter med nydiagnostisert myelomatose

Det var en høyere forekomst av intoleranse (bivirkninger Grad 3 eller 4, alvorlige bivirkninger, seponering) hos pasienter > 75 år, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) eller $Cl_{cr} < 60$ ml/minutt når lenalidomid ble gitt i kombinasjon. Pasienter skal vurderes nøye

med hensyn til evne til å tolerere lenalidomid i kombinasjon, med tanke på alder, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 eller $Cl_{cr} < 60$ ml/minutt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Katarakt

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

Laktoseintoleranse

Lenalidomide Grindeks kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Orale prevensjonsmidler

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

Warfarin

Samtidig administrasjon av gjentatte 10 mg doser med lenalidomid hadde ingen effekt på farmakokinetikken til enkeltdoser av R- og S-warfarin. Samtidig administrasjon av en enkeltdose med 25 mg warfarin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til lenalidomid. Men det er ikke kjent om det finner sted interaksjon ved klinisk bruk (samtidig behandling med deksametason). Deksametason er en svak til moderat enzyminduktor, og virkningen på warfarin er ukjent. Det anbefales å overvåke warfarinkonsentrasjonen nøye under behandlingen.

Digoksin

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

Statiner

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

Deksametason

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Lenalidomid forekommer i ekstremt lave nivåer i sæd hos mennesker under behandling, og kan ikke påvises i sæd 3 dager etter seponering av virkestoffet hos friske forsøkspersoner (se pkt. 5.2). Som en forholdsregel, og av hensyn til spesielle pasientgrupper med forlenget eliminasjonstid, som de med nedsatt nyrefunksjon, må alle mannlige pasienter som tar lenalidomid bruke kondom i hele behandlingsperioden, i perioder med avbrutt dosering og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet, hvis partneren er gravid eller fertil og ikke bruker prevensjon.

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

En konservativ tilnærming ble brukt for å fastslå bivirkningene fra CALGB 100104. Bivirkningene angitt i tabell 1 inkluderte hendelser rapportert etter HDM/ASCT samt hendelser fra vedlikeholdsbehandlingsperioden. En andre analyse som identifiserte hendelser som oppstod etter start

av vedlikeholdsbehandling, tyder på at frekvensene angitt i tabell 1 kan være høyere enn det som faktisk ble observert under vedlikeholdsbehandlingsperioden. I IFM 2005-02 var bivirkningene fra kun vedlikeholdsbehandlingsperioden.

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

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

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

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

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

I SWOG S0777-studien var de alvorlige bivirkningene som ble observert hyppigere ($\geq 5\%$) med lenalidomid i kombinasjon med intravenøs bortezomib og deksametason enn med lenalidomid i kombinasjon med deksametason:

- Hypotensjon (6,5 %), lungeinfeksjon (5,7 %), dehydrering (5,0 %)

Bivirkningene som ble observert hyppigere med lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason enn med lenalidomid i kombinasjon med deksametason, var: Fatigue (73,7 %), perifer nevropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), forstoppelse (56,1 %), hypokalsemi (50,0 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

I to placebokontrollerte fase 3-studier ble 353 pasienter med myelomatose eksponert for kombinasjonen lenalidomid/deksametason, og 351 ble eksponert for kombinasjonen placebo/deksametason.

De mest alvorlige bivirkningene som ble observert hyppigere med lenalidomid/deksametason enn med placebo/deksametason i kombinasjon var:

- Venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli) (se pkt. 4.4)
- Nøytropeni Grad 4 (se pkt. 4.4).

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

Myelodysplastisk syndrom

Samlet sikkerhetsprofil for lenalidomid hos pasienter med myelodysplastisk syndrom er basert på data fra totalt 286 pasienter i en fase 2-studie og en fase 3-studie. I fase 2-studien fikk alle de 148 pasientene behandling med lenalidomid. I fase 3-studien fikk 69 pasienter 5 mg lenalidomid, 69 pasienter 10 mg lenalidomid og 67 pasienter placebo i studiens dobbeltblindede fase.

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

Alvorlige bivirkninger omfatter:

- Venøs tromboemboli (dyp venetrombose, lungeemboli) (se pkt. 4.4)
- Nøytropeni Grad 3 eller 4, febril nøytropeni og trombocytopeni Grad 3 eller 4 (se pkt. 4.4).

De mest vanlige bivirkningene som ble observert hyppigere i lenalidomidgruppene sammenlignet med kontrollgruppen i fase 3-studien var nøytropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diaré (34,8 %), forstoppelse (19,6 %), kvalme (19,6 %), kløe (25,4 %), utslett (18,1 %), fatigue (18,1 %) og muskelspasmer (16,7 %).

Mantelcellelymfom

Samlet sikkerhetsprofil for lenalidomid hos pasienter med mantelcellelymfom er basert på data fra 254 pasienter i en randomisert, kontrollert fase 2-studie MCL-002 . I tillegg er bivirkninger fra støttestudien MCL-001 inkludert i tabell 4.

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

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

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

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

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

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

Follikulært lymfom

Den totale sikkerhetsprofilen til lenalidomid i kombinasjon med rituksimab hos pasienter med tidligere behandlet follikulært lymfom, er basert på data fra 294 pasienter i en randomisert, kontrollert fase 3-studie NHL-007. I tillegg er legemiddelbivirkninger fra den støttende studien NHL-008 inkludert i tabell 5.

De hyppigst observerte alvorlige bivirkningene (med en forskjell på minst 1 prosentpoeng) i studien NHL-007 i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen, var:

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

I NHL-007-studien var de hyppigst observerte bivirkningene i lenalidomid/rituksimab-armen sammenlignet med placebo/rituksimab-armen (med minst 2 % høyere frekvens mellom armene) nøyтроpeni (58,2 %), diaré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), forstoppelse (21,9 %), hoste (21,9 %) og fatigue (21,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble observert hos pasienter behandlet med lenalidomid er oppført i samsvar med organklasser og frekvens nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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

Sammendrag i tabellform for monoterapi ved MM

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

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

Organklasser / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni ^{◊,a} , øvre luftveisinfeksjon, nøyтроpen infeksjon, bronkitt [◊] , influensa [◊] , gastroenteritt [◊] , sinusitt, nasofaryngitt, rhinitt <u>Vanlige</u> Infeksjon [◊] , urinveisinfeksjon ^{◊,*} , nedre luftveisinfeksjon, lungeinfeksjon [◊]	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni ^{◊,a} , nøyтроpen infeksjon <u>Vanlige</u> Sepsis ^{◊,b} , bakteriemi, lungeinfeksjon [◊] , bakteriell nedre luftveisinfeksjon, bronkitt [◊] , influensa [◊] , gastroenteritt [◊] , herpes zoster [◊] , infeksjon [◊]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> Myelodysplastisk syndrom ^{◊,*}	

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◇} , febril nøytropeni ^{^,◇} , trombocytopeni ^{^,◇} , anemi, leukopeni [◇] , lymfopeni	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^,◇} , febril nøytropeni ^{^,◇} , trombocytopeni ^{^,◇} , anemi, leukopeni [◇] , lymfopeni <u>Vanlige</u> Pancytopeni [◇]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi	<u>Vanlige</u> Hypokalemi, dehydrering
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Parestesi <u>Vanlige</u> Perifer nevropati ^c	<u>Vanlige</u> Hodepine
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Lungeemboli ^{◇,*}	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose ^{^,◇,d}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Hoste <u>Vanlige</u> Dyspné [◇] , rhinoré	<u>Vanlige</u> Dyspné [◇]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré, forstoppelse, abdominal smerter, kvalme <u>Vanlige</u> Oppkast, smerter i øvre abdomen	<u>Vanlige</u> Diaré, oppkast, kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer <u>Vanlige</u> Myalgi, smerter i muskler og skjelett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni, pyreksi	<u>Vanlige</u> Fatigue, asteni

◇ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier hos pasienter med NDMM som hadde gjennomgått ASCT

* Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger

[^] Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

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

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

Sammendrag i tabellform for kombinasjonsbehandling ved MM

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

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

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, øvre luftveisinfeksjon[◊], bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊], nasofaryngitt, faryngitt, bronkitt[◊], rhinitt <u>Vanlige</u> Sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfeksjon^{◊◊}, urinveisinfeksjon^{◊◊}, sinusitt[◊]	<u>Vanlige</u> Pneumoni^{◊,◊◊}, bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner)[◊], cellulitt[◊], sepsis^{◊,◊◊}, lungeinfeksjon^{◊◊}, bronkitt[◊], luftveisinfeksjon^{◊◊}, urinveisinfeksjon^{◊◊}, infeksøs enterokolitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Mindre vanlige</u> Basalcellekarsinom^{^,◊}, plateepitelkreft^{^,◊,*}	<u>Vanlige</u> Akutt myeloid leukemi[◊], myelodysplastisk syndrom[◊], plateepitelkarsinom i hud^{^,◊,**} <u>Mindre vanlige</u> T-celletepe akutt leukemi[◊], basalcellekarsinom^{^,◊}, tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^,◊,◊◊}, trombocytopeni^{^,◊,◊◊}, anemi[◊], blødningsforstyrrelse[^], leukopeni, lymfopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊] <u>Mindre vanlige</u> Hemolyse, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni^{^,◊,◊◊}, trombocytopeni^{^,◊,◊◊}, anemi[◊], leukopeni, lymfopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊], hemolytisk anemi <u>Mindre vanlige</u> Hyperkoagulasjon, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> Overfølsomhet[^]	
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypokalemi^{◊,◊◊}, hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalsemi[◊], hyponatremi[◊], dehydrering^{◊◊}, redusert appetitt^{◊◊}, vektapp <u>Vanlige</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalsemi⁺	<u>Vanlige</u> Hypokalemi^{◊,◊◊}, hyperglykemi, hypokalsemi[◊], diabetes mellitus[◊], hypofosfatemi, hyponatremi[◊], hyperurikemi, urinsyregikt, dehydrering^{◊◊}, redusert appetitt^{◊◊}, vektapp

Psykiatriske lidelser	<u>Svært vanlige</u> Depresjon, insomni <u>Mindre vanlige</u> Tap av libido	<u>Vanlige</u> Depresjon, insomni
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Perifer nevropati ^{◊◊} , parestesi, svimmelhet ^{◊◊} , skjelving, dysgeusi, hodepine <u>Vanlige</u> Ataksi, balanseforstyrrelse, synkope ^{◊◊} , nevralgi, dysestesi	<u>Svært vanlige</u> Perifer nevropati ^{◊◊} <u>Vanlige</u> Cerebrovaskulær sykdom [◊] , svimmelhet ^{◊◊} , synkope ^{◊◊} , nevralgi <u>Mindre vanlige</u> Intrakraniell blødning [^] , forbigående iskemisk anfall, cerebral iskemi
Øyesykdommer	<u>Svært vanlige</u> Katarakt, uklart syn <u>Vanlige</u> Redusert synsskarphet	<u>Vanlige</u> Katarakt <u>Mindre vanlige</u> Blindhet
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Vanlige</u> Døvhets (inkludert hypakusis), tinnitus	
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> Atrieflimmer ^{◊,◊◊} , bradykardi <u>Mindre vanlige</u> Arytmi, QT-forlengelse, atrieflutter, ventrikulære ekstrasystoler	<u>Vanlige</u> Hjerteinfarkt (inkludert akutt) ^{^,◊} , atrieflimmer ^{◊,◊◊} , stuvningssvikt [◊] , takykardi, hjertesvikt ^{◊,◊◊} , myokardiskemi [◊]
Karsykdommer	<u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner [^] , hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^,◊,◊◊} , hypotensjon ^{◊◊} <u>Vanlige</u> Hypertensjon, ekkymose [^]	<u>Svært vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner [^] , hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^,◊,◊◊} <u>Vanlige</u> Vaskulitt, hypotensjon ^{◊◊} , hypertensjon <u>Mindre vanlige</u> Iskemi, perifer iskemi, intrakraniell venøs sinustrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné ^{◊,◊◊} , epistakse [^] , hoste <u>Vanlige</u> Dysfoni	<u>Vanlige</u> Pustevansker [◊] , dyspné ^{◊,◊◊} , pleurittmerter ^{◊◊} , hypoksi ^{◊◊}

Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré^{◊,◊}, forstoppelse[◊], abdominalsmerter[◊], kvalme, oppkast[◊], dyspepsi, munntørhet, stomatitt <u>Vanlige</u> Gastrointestinalblødning (inkludert rektalblødning, hemorroideblødning, blødende magesår og gingivalblødning)^{^,◊}, dysfagi <u>Mindre vanlige</u> Kolitt, tyflitt	<u>Vanlige</u> Gastrointestinalblødning^{^,◊,◊}, blokkering av tynntarm[◊], diaré[◊], forstoppelse[◊], abdominalsmerter[◊], kvalme, oppkast[◊]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Svært vanlige</u> Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase <u>Vanlige</u> Levercelleskade[◊], unormale leverfunksjonsprøver[◊] hyperbilirubinemi <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt[^]	<u>Vanlige</u> Kolestase[◊], levertoksisitet, levercelleskade[◊], økt alaninaminotransferase, unormale leverfunksjonsprøver[◊] <u>Mindre vanlige</u> Leversvikt[^]
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett[◊], kløe <u>Vanlige</u> Urtikaria, hyperhidrose, tørr hud, hyperpigmentering av hud, eksem, erytem <u>Mindre vanlige</u> Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer[◊], misfarging av hud, lysfølsomhetsreaksjon	<u>Vanlige</u> Utslett[◊] <u>Mindre vanlige</u> Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer[◊]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelsvakhet[◊], muskelspasmer, bensmerter[◊], smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (inkludert ryggsmarter^{◊,◊}), smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi[◊] <u>Vanlige</u> Leddhevelser	<u>Vanlige</u> Muskelsvakhet[◊], bensmerter[◊], smerter og ubehag i muskler, bindevev og skjelett (inkludert ryggsmarter^{◊,◊}) <u>Mindre vanlige</u> Leddhevelser

Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Svært vanlige</u> Nyresvikt (inkludert akutt) ^{◇,◇◇} <u>Vanlige</u> Hematuri [^] , urinretensjon, urininkontinens <u>Mindre vanlige</u> Ervervet Fanconis syndrom	<u>Mindre vanlige</u> Nyretubulinekreose
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Vanlige</u> Eretil dysfunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue ^{◇,◇◇} , ødem (inkludert perifert ødem), pyreksi ^{◇,◇◇} , asteni, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine og frysninger) <u>Vanlige</u> Brystmerter ^{◇,◇◇} , letargi	<u>Svært vanlige</u> Fatigue ^{◇,◇◇} <u>Vanlige</u> Perifert ødem, pyreksi ^{◇,◇◇} , asteni
Undersøkelser	<u>Svært vanlige</u> Økt alkalisk fosfatase i blod <u>Vanlige</u> Økt C-reaktivt protein	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<u>Vanlige</u> Fall, kontusjon [^]	

^{◇◇} Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter med NDMM som hadde fått lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason

[^]Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[◇] Alvorlige bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos pasienter med myelomatose behandlet med lenalidomid i kombinasjon med deksametason, eller med melfalan og prednison

+ Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger

* Plateepitelkreft ble rapportert i kliniske studier hos tidligere behandlede pasienter med myelomatose med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller

** Plateepitelkarsinom ble rapportert i en klinisk studie hos nydiagnostiserte pasienter med myelomatose med lenalidomid/deksametason sammenlignet med kontroller

Sammendrag i tabellform for monoterapi

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

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

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◇]	<u>Svært vanlige</u> Pneumoni [◇] <u>Vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◇] , bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni ^{^,◇} , nøytropeni ^{^,◇} , Leukopeni	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni ^{^,◇} , nøytropeni ^{^,◇} , leukopeni <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni ^{^,◇}
Endokrine sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt <u>Vanlige</u> Jernoverskudd, vekttap	<u>Vanlige</u> Hyperglykemi [◇] , redusert appetitt
Psykiatriske lidelser		<u>Vanlige</u> Humørforandringer ^{◇~}
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Svimmelhet, hodepine <u>Vanlige</u> Parestesi	
Hjertesykdommer		<u>Vanlige</u> Akutt hjerteinfarkt ^{^,◇} , atrieflimmer [◇] , hjertesvikt [◇]
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypertensjon, hematom	<u>Vanlige</u> Venøse tromboemboliske komplikasjoner, hovedsakelig dyp venetrombose og lungeemboli ^{^,◇}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Epistakse [^]	
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré [◇] , abdominalsmerter (inkludert øvre), kvalme, oppkast, forstoppelse <u>Vanlige</u> Munntørrehet, dyspepsi	<u>Vanlige</u> Diaré [◇] , kvalme, tannpine
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver	<u>Vanlige</u> Unormale leverfunksjonsprøver

Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett, tørr hud, kløe	<u>Vanlige</u> Utslett, kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, smerter i muskler og skjelett (inkludert rygg smerter [◊] og smerter i ekstremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanlige</u> Rygg smerter [◊]
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [◊]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi, hoste, faryngitt, myalgi, smerter i muskler og skjelett, hodepine)	<u>Vanlige</u> Pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		<u>Vanlige</u> Fall

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Humørforandringer ble rapportert som en vanlig alvorlig bivirkning i fase 3-studien ved myelodysplastisk syndrom, det ble ikke rapportert som en Grad 3 eller 4 bivirkning

Algoritme brukt for inklusjon i preparatomtalen: Alle bivirkninger fanget opp ved fase 3-studiealgoritmen er tatt med i EU-preparatomtalen. For disse bivirkningene ble det foretatt en ytterligere kontroll av frekvensen av bivirkningene fanget opp ved fase 2-studiealgoritmen, og dersom frekvensen av bivirkningene i fase 2-studien var høyere enn i fase 3-studien, ble hendelsen tatt med i EU-preparatomtalen med den frekvensen den forekom med i fase 2-studien.

#Algoritme brukt ved myelodysplastisk syndrom:

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

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

Organklasser / foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◊] , nasofaryngitt, pneumoni [◊] <u>Vanlige</u> Sinusitt	<u>Vanlige</u> Bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (inkludert opportunistiske infeksjoner) [◊] , pneumoni [◊]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon	<u>Vanlige</u> Tumor flare-reaksjon, plateepitelkreft [^] , basalcellekarsinom [^] [◊]

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni [^] , leukopeni [^] , anemi [^] <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni [^]	<u>Svært vanlige</u> Trombocytopeni [^] , nøytropeni [^] , anemi [^] <u>Vanlige</u> Febril nøytropeni [^] , leukopeni [^]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Redusert appetitt, vekttap, hypokalemi <u>Vanlige</u> Dehydrering [^]	<u>Vanlige</u> Dehydrering [^] , hyponatremi, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	<u>Vanlige</u> Dysgeusi, hodepine, perifer nevropati	<u>Vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati, letargi
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Vanlige</u> Vertigo	
Hjertesykdommer		<u>Vanlige</u> Hjerteinfarkt (også akutt) [^] , hjertesvikt
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotensjon [^]	<u>Vanlige</u> Dyp venetrombose [^] , lungeemboli [^] , hypotensjon [^]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné [^]	<u>Vanlige</u> Dyspné [^]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Diaré [^] , kvalme [^] , oppkast [^] , forstoppelse <u>Vanlige</u> Abdominalmerter [^]	<u>Vanlige</u> Diaré [^] , abdominalsmerter [^] , forstoppelse
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett (inkludert allergisk dermatitt), kløe <u>Vanlige</u> Svetting om natten, tørr hud	<u>Vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelpasmer, ryggsmarter <u>Vanlige</u> Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet [^]	<u>Vanlige</u> Ryggsmerter, muskelsvakhet [^] , artralgi, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Nyresvikt [^]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue, asteni [^] , perifert ødem, influensaliknende syndrom (inkludert pyreksi [^] , hoste) <u>Vanlige</u> Frysninger	<u>Vanlige</u> Pyreksi [^] , asteni [^] , fatigue

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

[°]Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier ved mantelcellelymfom Algoritme brukt ved mantelcellelymfom:

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

Sammendrag i tabellform for bivirkninger etter markedsføring Tabellen nedenfor er basert på data innsamlet under hovedstudiene (NHL-007 og NHL-008) som brukte lenalidomid i kombinasjon med rituksimab for pasienter med follikulært lymfom.

Tabell 5. Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med follikulært lymfom behandlet med lenalidomid

Organklasser / foretrukket betegnelse (PT)	Alle bivirkninger / Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger / Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Øvre luftveisinfeksjon <u>Vanlig</u> Pneumoni [°] , influensa, bronkitt, sinusitt, urinveisinfeksjon	<u>Vanlige</u> Pneumoni ^{°,a} , sepsis [°] , lungeinfeksjon, bronkitt, gastroenteritt, sinusitt, urinveisinfeksjon, cellulitt [°]
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	<u>Svært vanlige</u> Tumor flare [^] <u>Vanlige</u> Plateepitelkarsinom i hud ^{°, ^, +}	<u>Vanlige</u> Basalcellekarsinom ^{^, °}
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^, °} , anemi [°] , trombocytopeni [^] , leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}	<u>Svært vanlige</u> Nøytropeni ^{^, °} <u>Vanlige</u> Anemi [°] , trombocytopeni [^] , febril nøytropeni [°] , pancytopeni, leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Nedsatt appetitt, hypokalemi <u>Vanlige</u> Hypofosfatemi, dehydrering	<u>Vanlige</u> Dehydrering [°] , hyperkalemi [°] , hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> <u>Depresjon, insomni</u>	
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Hodepine, svimmelhet <u>Vanlige</u> Perifer sensorisk nevropati, dysgeusi	<u>Vanlige</u> Synkope

Hjertesykdommer	<u>Mindre vanlig</u> <u>Arytmi</u>	
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> Hypotensjon	<u>Vanlige</u> Lungeemboli ^{^,◊} , hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Svært vanlige</u> Dyspné [◊] , hoste <u>Vanlige</u> Orofaryngeal smerte, dysfoni	<u>Vanlige</u> Dyspné [◊]
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Abdominalsmarter [◊] , diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, dyspepsi <u>Vanlige</u> Smerter i øvre abdomen, stomatitt, tørr munn	<u>Vanlige</u> Abdominalsmarter [◊] , diaré, forstoppelse, stomatitt
Hud- og underhuds-sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Utslett*, pruritus Vanlige Tørr hud, nattsvette, erytem	<u>Vanlige</u> Utslett*, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Svært vanlige</u> Muskelspasmer, ryggsmarter, artralgi <u>Vanlige</u> Smerter i ekstremitetene, muskelsvekkelse, smerter i muskler og skjelett, myalgi, smerter i nakken	<u>Vanlige</u> Muskelsvekkelse, smerter i nakken
Sykdommer i nyre og urinveier		<u>Vanlige</u> Akutt nyreskade [◊]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Pyreksi, fatigue, asteni, perifert ødem <u>Vanlige</u> Ubehag, frysninger	<u>Vanlige</u> Fatigue, asteni
Undersøkelser	<u>Svært vanlige</u> <u>Økt alaninaminotransferase</u> <u>Vanlige</u> <u>Vekttap, økt bilirubin i blodet</u>	

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Algoritme som gjelder for follikulært lymfom:

Kontrollert fase 3-studie:

- NHL-007 Bivirkninger – Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5,0$ % av forsøkspersonene på lenalidomid/rituksimab og minst 2,0 % høyere forekomst (%) i len-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen – (sikkerhetspopulasjon)
- NHL-007 Gr 3/4 bivirkninger– Alle behandlingsrelaterte Grad 3 eller 4 bivirkninger hos minst 1,0 % av pasientene i lenalidomid/rituksimab-gruppen og minst 1,0% høyere frekvens i lenalidomid-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen – (sikkerhetspopulasjon)
- NHL-007 Alvorlige bivirkninger: Alle behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos minst 1,0 % av forsøkspersonene i lenalidomid/rituksimab-gruppen og minst 1,0 % høyere forekomst i lenalidomid/rituksimab-gruppen sammenlignet med og kontrollgruppen – (sikkerhetspopulasjon)

FL enkeltarm – Fase 3-studie

- NHL-008 Bivirkninger: Alle behandlingsrelaterte bivirkninger hos $\geq 5,0$ % av forsøkspersonene
- NHL-008 Gr 3/4 bivirkninger: Alle behandlingsrelaterte Grad 3/4 bivirkninger rapportert hos $\geq 1,0$ % av forsøkspersonene

- NHL-008 Alvorlige bivirkninger: Alle alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos $\geq 1,0$ % av forsøkspersonene
- ◇ Bivirkninger rapportert som alvorlige i kliniske studier av follikulært lymfom
- + Gjelder kun alvorlige, legemiddelrelaterte bivirkninger
- * Utslett inkluderer PT av utslett og makulopapulært utslett
- ** Leukopeni inkluderer PT leukopeni og redusert antall hvite blodceller
- *** Lymfopeni inkluderer PT lymfopeni og redusert lymfocytall

Sammendrag i tabellform for bivirkninger etter markedsføring

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

Tabell 6. Bivirkninger rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med lenalidomid

Organklasser/foretrukket betegnelse	Alle bivirkninger/Frekvens	Grad 3–4 bivirkninger/Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus	<u>Ikke kjent</u> Virusinfeksjoner, inkludert reaktivering av herpes zoster og hepatitt B-virus
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		<u>Sjeldne</u> Tumorlysesyndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Ikke kjent</u> Ervervet hemofili	
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne <u>Anafylaktisk reaksjon</u> [^] <u>Ikke kjent</u> Avstøting av transplanterte organer	Sjeldne <u>Anafylaktisk reaksjon</u> [^]
Endokrine sykdommer	<u>Vanlige</u> Hypertyreose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> Pulmonal hypertensjon	<u>Sjeldne</u> Pulmonal hypertensjon <u>Ikke kjent</u> Interstitiell pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer		<u>Ikke kjent</u> Pankreatitt, gastrointestinal perforasjon (inkludert perforasjon av divertikkel, tarm og tykktarm) [^]
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Ikke kjent</u> Akutt leversvikt [^] , toksisk hepatitt [^] , cytolytisk hepatitt [^] , kolestatisk hepatitt [^] , blandet cytolytisk/kolestatisk hepatitt [^]	<u>Ikke kjent</u> Akutt leversvikt [^] , toksisk hepatitt [^]

Hud- og underhudssykdommer		<u>Mindre vanlige</u> Angioødem <u>Sjeldne</u> Stevens-Johnsons syndrom [^] , toksisk epidermal nekrolyse [^] <u>Ikke kjent</u> Leukocytoklastisk vaskulitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer [^]
-----------------------------------	--	---

[^]se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Teratogenitet

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

Nøytropeni og trombocytopeni

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

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

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

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

Nøytropeni Grad 4 ble observert med en lavere frekvens i RVd-gruppen enn i sammenligningsgruppen Rd (2,7 % vs. 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril nøytropeni Grad 4 ble observert med tilsvarende frekvens i RVd- og Rd-gruppen (0,0 % vs. 0,4 %).

Trombocytopeni Grad 3 eller 4 ble observert i større Grad i RVd-gruppen enn i sammenligningsgruppen Rd (17,2 % vs. 9,4 %).

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

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

Kombinasjonen av lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose er assosiert med en

lavere frekvens av trombocytopeni Grad 3 og 4 (8,1 % for Rd og Rd18), sammenlignet med MPT (11,1%).

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

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

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

- Myelomatose: pasienter med minst én tidligere behandling

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

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

- Pasienter med myelodysplastisk syndrom

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

- Pasienter med mantelcellelymfom

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

- Pasienter med follikulært lymfom

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab ved follikulært lymfom er forbundet med en høyere forekomst av Grad 3 eller Grad 4 nøytropeni (50,7 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 12,2 % hos pasienter som fikk placebo/rituksimab). Alle Grad 3 eller 4 nøytropeni kunne reverseres ved å avbryte eller redusere doseringen og/eller støttende behandling med vekstfaktorer. I tillegg ble febril nøytropeni observert sjeldent (2,7 % hos pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 0,7 % hos pasienter behandlet med placebo/rituksimab).

Lenalidomid i kombinasjon med rituksimab er også forbundet med en høyere forekomst av Grad 3 eller 4 trombocytopeni (1,4 % av pasienter behandlet med lenalidomid/rituksimab sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk placebo/rituksimab).

Venøs tromboemboli

En økt risiko for dyp venetrombose og lungeemboli er assosiert med bruk av kombinasjonen av lenalidomid sammen med deksametason hos pasienter med myelomatose, og i mindre grad hos pasienter behandlet med lenalidomid i kombinasjon med melfalan og prednison eller hos pasienter med myelomatose, myeloplastiske syndromer og mantelcellelymfom behandlet med lenalidomid monoterapi (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av erytropoietiske midler eller en anamnese med dyp venetrombose kan også øke tromboserisikoen hos disse pasientene.

Hjerteinfarkt

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

Blødningsforstyrrelser

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

Allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner

Tilfeller av allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, anafylaktisk reaksjon og alvorlige hudreaksjoner inkludert SJS, TEN og DRESS er rapportert ved bruk av lenalidomid. En mulig kryssreaksjon mellom lenalidomid og talidomid er rapportert i litteraturen. Pasienter med en anamnese med alvorlig utslett i forbindelse med talidomidbehandling skal ikke få lenalidomid (se pkt. 4.4).

Ny primær malignitet

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

Akutt myeloid leukemi

- Myelomatose

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

- Myelodysplastisk syndrom

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

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

Leversykdom

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

Rabdomyolyse

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

statin.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen

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

Tumor flare-reaksjon og tumorlysesyndrom

I studie MCL-002 fikk ca. 10 % av pasienter som ble behandlet med lenalidomid tumor flare-reaksjon (TFR), sammenlignet med 0 % i kontrollgruppen. De fleste hendelsene oppsto i syklus 1, alle ble vurdert som behandlingsrelaterte og de fleste var av Grad 1 eller 2. Pasienter med høy MIPI ved diagnostisering eller store tumorer (minst én lesjon som er ≥ 7 cm i lengste diameter) ved baseline kan ha risiko for TFR. I studie MCL-002 ble tumorlysesyndrom (TLS) rapportert hos én pasient i hver av behandlingsgruppene. I støttestudien MCL-001 fikk ca. 10 % av pasienter som ble behandlet med lenalidomid TFR, alle ble rapportert som alvorlighetsgrad 1 eller 2 og alle ble vurdert som behandlingsrelaterte. De fleste hendelsene oppsto i syklus 1. Det var ingen rapporter om TLS i studie MCL-001 (se pkt. 4.4).

I studien NHL-007 ble TFR rapportert hos 19/146 (13,0 %) av pasientene i lenalidomid/rituksimab-armen versus 1/148 (0,7 %) av pasientene i placebo/rituksimab-armen. De fleste TFR-ene (18 av 19) som ble rapportert i lenalidomid/rituksimab-armen, oppsto i de første to behandlingssyklusene. En FL-pasient i lenalidomid/rituksimab-armen opplevde en Grad 3 TFR-hendelse versus ingen pasienter i placebo/rituksimab-armen. I studien NHL-008 opplevde 7/177 (4,0 %) av FL-pasientene TFR; (3 rapporter var alvorlighetsgrad Grad 1 og 4 rapporter var Grad 2), mens én rapport ble ansett som alvorlig. I studien NHL-007 oppsto TLS hos 2 FL-pasienter (1,4 %) i lenalidomid/rituksimab-armen og ingen FL-pasienter i placebo/rituksimab-armen. Ingen av pasientene hadde en hendelse av Grad 3 eller 4. TLS oppsto hos én FL-pasient (0,6 %) i studien NHL-008. Denne enkelthendelsen ble identifisert som en alvorlig bivirkning av Grad 3. I studien NHL-007 var ingen pasienter nødt til å seponere lenalidomid/rituksimab-behandling på grunn av TFR eller TLS.

Gastrointestinale sykdommer

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Lenalidomid bindes direkte til cereblon, en komponent i et cullin-ring-E3-ubiquitinligaseenzymkompleks som omfatter DNA-skadebindende protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) og cullinregulator 1 (Roc1). I hematopoietiske celler rekrutterer lenalidomid som binder seg til cereblon, substratproteinene aiolos og ikaros, som er transkripsjonsfaktorer, noe som fører til ubiquitinering og påfølgende nedbrytning av disse, som gir cytotoxiske og immunmodulerende effekter.

Særlig hemmer lenalidomid proliferasjon og forsterker apoptosen av visse hematopoietiske tumorceller (inkludert MM-plasmatumorceller, follikulært lymfom-tumorceller og tumorceller med delesjoner i kromosom 5), forsterker T celle- og NK (naturlige dreperceller)-mediert immunitet og øker antall NK-, T- og NK T-celler.

Kombinasjonen av lenalidomid og rituksimab øker ADCC og direkte tumorapoptose i follikulære lymfomceller.

Virkningsmekanismen til lenalidomid inkluderer også ytterligere aktiviteter som antiangiogene og pro-erytropoietiske egenskaper. Lenalidomid hemmer angiogenese ved å blokkere migrasjonen og adhesjonen av endotelceller og dannelsen av mikrokår, øker føtal hemoglobinproduksjon i CD34+ hematopoietiske stamceller og hemmer produksjonen av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF-alfa og IL-6) i monocytter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lenalidomids effekt og sikkerhet har blitt evaluert i seks fase 3-studier ved nydiagnostisert myelomatose, to fase 3-studier ved tilbakefall av refraktær myelomatose og én fase 3- og én fase 3b-studie i iNHL, som beskrevet nedenfor.

Nydiagnostisert myelomatose

- Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid hos pasienter som har gjennomgått ASCT

Effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid ble vurdert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppe, placebokontrollerte fase 3-studier med 2 grupper: CALGB 100104 og IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Resultatene av studien, med cut-off dato 1. februar 2016, er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Sammendrag av samlede effektdata

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

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

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

^b 95 % KI rundt median.

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

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

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

^f Median oppfølging etter ASCT for alle overlevende forsøkspersoner.

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

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasientene i gruppen med lenalidomid, bortezomib og deksametason (RVd) fikk lenalidomid 25 mg/døgn oralt på dag 1–14, intravenøs bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11, og deksametason 20 mg/dag oralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 av gjentatte 21-dagers sykluser i opptil åtte 21-dagers sykluser (24 uker). Pasientene i gruppen med lenalidomid og deksametason (Rd) fikk lenalidomid 25 mg/døgn oralt på dag 1–21, og deksametason 40 mg/døgn oralt på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser i opptil seks 28-dagers sykluser (24 uker). Pasientene i begge grupper tok videre Rd: lenalidomid 25 mg/døgn oralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg/døgn oralt på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers sykluser. Behandlingen skulle fortsette frem til sykdomsprogresjon.

Det primære effektendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS). Totalt 523 pasienter ble inkludert i studien, med 263 pasienter randomisert til RVd og 260 pasienter randomisert til Rd. Pasientenes demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika var godt balanserte mellom gruppene.

Resultatene for PFS, vurdert av IRAC, ved tidspunktet for den primære analysen, med sluttdato 5. november 2015 (50,6 måneders oppfølging) viste 24 % reduksjon av risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av RVd (HR = 0,76; 95 % KI 0,61, 0,94; $p = 0,010$). Median total PFS var 42,5 måneder (95 % KI 34,0, 54,8) i RVd-gruppen og 29,9 måneder (95 % KI 25,6, 38,2) i Rd-gruppen. Fordelen ble observert uavhengig av om stamcelletransplantasjon var aktuelt.

Resultatene av studien, med sluttdato 1. desember 2016, hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 69,0 måneder, er presentert i tabell 8. Fordelen i favør av RVd ble observert uavhengig av om stamcelletransplantasjon var aktuelt.

Tabell 8: Sammendrag av samlede effektdata

	Innledende behandling	
	RVd (3-ukers sykluser x 8) (n = 263)	Rd (4-ukers sykluser x 6)

		(n =260)
PFS vurdert av IRAC (måneder)		
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Totaloverlevelse (måneder)		
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 % KI] ^c ; p-verdi ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Respons – n (%)		
Samlet respons: CR, VGPR eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Oppfølging (måneder)		
Median ^e (min., maks.): alle pasienter	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

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

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

^b Tosidig 95 % KI rundt median tid.

^c Basert på ustratifisert Cox proporsjonal risikomodell for sammenligning av risikofunksjoner assosiert med behandlingsgrupper (RVd:Rd).

^d p-verdi er basert på ustratifisert log-rangtest.

^e Median oppfølging ble beregnet fra dato for randomisering.

Data sluttdato = 1. des 2016.

Oppdaterte OS-resultater, med sluttdato 1. mai 2018 (84,2 måneder median oppfølging for overlevende forsøkspersoner), fortsatte å vise en OS-fordel i favør av RVd: HR = 0,73 (95 % KI 0,57, 0,94; p = 0,014). Andelen av forsøkspersoner som var i live etter 7 år var 54,7 % i RVd-gruppen og 44,7 % i Rd-gruppen.

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

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

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

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

I en oppdatert analyse av PFS, PFS2 og OS med sluttdato 3. mars 2014 hvor median oppfølgings tid for alle overlevende forsøkspersoner var 45,5 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 9:

Tabell 9. Sammendrag av samlede effektdata

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

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

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

^b 95 % KI rundt median.

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

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

^e Utredningsendepunkt (PFS2)

^f Median er univariatstatistisk uten justering for utelatelse.

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

^h Data sluttdato 24. Mai 2013

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

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

Denne studien undersøkte bruk av kombinasjonsbehandlingen MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 til 4 av gjentatte 28-dagers sykluser og lenalidomid 10 mg/døgn oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser) som

induksjonsbehandling, i inntil 9 sykluser. Pasienter som fullførte 9 sykluser eller ikke var i stand til å fullføre 9 sykluser på grunn av intoleranse, fikk vedlikeholdsbehandling og startet med 10 mg lenalidomid oralt på dag 1 til 21 av gjentatte 28-dagers sykluser frem til sykdomsprogresjon.

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

I en analyse av PFS, PFS2, OS med sluttdato i april 2013 hvor median oppfølgingstid for alle overlevende forsøkspersoner var 62,4 måneder, er studiens resultater presentert i tabell 10:

Tabell 10. Sammendrag av samlede effektdata

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
PFS vurdert av utprøver - (måneder)			
Median ^a PFS-tid, måneder (95 % KI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs. MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 - (måneder) [□]			
Median ^a PFS2-tid, måneder (95 % KI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Totaloverlevelse (måneder)			
Median ^a OS-tid, måneder (95 % KI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % KI]; p-verdi			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Oppfølging (måneder)			
Median (min., maks.): alle pasienter	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Myelomrespons vurdert av utprøver n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil sykdom (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respons kan ikke anslås (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Varighet av respons vurdert av utprøver (CR+PR) - (måneder)			
Median ^a (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

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

^a Median er basert på Kaplan-Meier-estimat

[□] PFS2 (et utredningsendepunkt) ble definert for alle pasienter (ITT) som tid fra randomisering til oppstart av 3. linje antimyelombehandling (AMT) eller dødsfall for alle randomiserte pasienter

Støttende studier av nydiagnostisert myelomatose

En åpen, randomisert, multisenter fase 3-studie (ECOG E4A03) ble gjennomført hos 445 pasienter med nydiagnostisert myelomatose. 222 pasienter ble randomisert til lenalidomid/lavdose

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

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

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

Myelomatose med minst én tidligere behandling

Effekt og sikkerhet til lenalidomid ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte, parallellgruppekontrollerte fase 3-studier (MM-009 og MM-010) av behandling med lenalidomid pluss deksametason mot behandling med bare deksametason hos tidligere behandlede pasienter med myelomatose. Av 353 pasienter i MM-009- og MM-010-studiene som fikk lenalidomid/deksametason, var 45,6 % 65 år eller eldre. Av de 704 pasientene som ble evaluert i MM-009- og MM-010-studiene, var 44,6 % 65 år eller eldre.

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

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

I begge studiene var demografiske og sykdomsrelaterte baseline-karakteristika sammenlignbare i len/deks- og placebo/deks-gruppene. Begge pasientpopulasjoner hadde en medianalder på 63 år, med et sammenlignbart forhold mellom mannlige og kvinnelige pasienter. ECOG-funksjonsstatus var sammenlignbar i gruppene, det samme var antall og type tidligere behandlinger.

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

Det ble gjennomført en utvidet oppfølgingsanalyse av effekt med median oppfølging i 130,7 uker. Tabell 11 gir et sammendrag av resultatene fra oppfølgingsanalysen av effekt - sammenslått for studie MM-009 og MM-010.

I denne sammenslåtte, utvidede oppfølgingsanalysen var median TTP 60,1 uker (95 % KI: 44,3, 73,1) hos pasienter som ble behandlet med len/deks ($n = 353$) mot 20,1 uker (95 % KI: 17,7; 20,3) hos

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

Tabell 11. Sammendrag av resultatene av effektanalyser ved sluttdato for utvidet oppfølging — samlede studier MM-009 og MM-010 (sluttdato henholdsvis 23. juli 2008 og 2. mars 2008)

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

^a Tosidig log-rangtest som sammenligner overlevelseshetkurver mellom behandlingsgrupper.

^b Tosidig kontinuitetsjustert chi-kvadrattest

Follikulært lymfom

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Effekten og sikkerheten til lenalidomid i kombinasjon med rituksimab versus rituksimab pluss placebo ble evaluert hos pasienter med residiv/refraktær iNHL inkludert FL i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase 3-studie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Totalt 358 pasienter som var minst 18 år, med histologisk bekreftet MZL eller Grad 1, 2 eller 3a FL (CD20+ ved flowcytometri eller histokjemi) som vurdert av undersøkeren eller lokal patolog, ble randomisert i forholdet 1:1. Forsøkspersonene var tidligere blitt behandlet med minst én tidligere kjemoterapi, immunterapi eller kjemoimmunterapi.

Lenalidomid ble administrert oralt 20 mg en gang daglig i de første 21 første dagene i gjentakende 28-dagers sykluser i 12 sykluser eller til uakseptabel toksisitet. Rituksimabdosen var 375 mg/m² hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag 1 i hver 28-dagers syklus fra syklus 2 til og med 5. Alle doseberegningene for rituksimab var basert på pasientens kroppsoverflate (BSA), ved bruk av pasientens faktiske vekt.

De demografiske og sykdomsrelaterte baselineegenskapene var de samme for de to behandlingsgruppene.

Det primære formålet med studien var å sammenligne effekten av lenalidomid i kombinasjon med rituksimab, med rituksimab pluss placebo hos forsøkspersoner med residiv/refraktær FL Grad 1, 2 eller 3a eller MZL. Effektfastsettelsen var basert på PFS som det primære endepunktet, som vurdert av

IRC ved bruk av kriteriene til 2007 International Working Group (IWG), men uten positronemisjonstomografi (PET).

De sekundære formålene med studien var å sammenligne sikkerheten til lenalidomid i kombinasjon med rituksimab versus rituksimab pluss placebo. Ytterligere sekundære formål var å sammenligne effekten av rituksimab pluss lenalidomid versus rituksimab pluss placebo ved bruk av følgende andre effektparametere: total responsrate (ORR), CR-rate og responsvarighet (DoR) ifølge IWG 2007 uten PET og OS.

Resultater fra den totale populasjonen, inkludert FL og MZL, viste at ved en median oppfølging på 28,3 måneder oppfylte studien det primære PFS-endepunktet med en hazard ratio (HR) (95 % konfidensintervall [KCI]) på 0,45 (0,33,0,61) p-verdi < 0,0001. Effekteresultatene fra populasjonen med follikulært lymfom er presentert i tabell 12.

Tabell 12: Oppsummering av effektdata for follikulært lymfom – studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid og rituksimab (N = 147)	Placebo og rituksimab (N = 148)
Progresjonsfri overlevelse (PFS) (EMA-regler for utelatelse)		
Median PFS ^a (95 % KI) (måneder)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
HR [95 % KI]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
p-verdi	< 0,0001 ^c	
Objektiv respons^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI ^f	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Komplett respons^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % KI ^f	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Responsvarighet^d (median) (måneder) 95 % KI ^a	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
Total overlevelse^{d,e} (OS)		
OS-rate ved 2 år %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
HR [95 % KI]	0,45 (0,22, 0,92) ^b	
Oppfølging		
Median varighet av oppfølging (min, maks) (måneder)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

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

^b Hazard ratio og dettes konfidensintervall ble estimert ut fra ustratifisert Cox proporsjonal risikomodell.

^c p-verdi fra log-rangtest.

^d Sekundære og eksploratoriske endepunkter er ikke α -kontrollert.

^e Med en median oppfølgingstid på 28,6 måneder var det 11 dødsfall i R²-armen og 24 dødsfall i kontrollarmen.

^f Nøyaktig konfidensintervall for binomial fordeling.

Follikulært lymfom for pasienter refraktære for rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Totalt 232 forsøkspersoner som var minst 18 år, med histologisk bekreftet FL (Grad 1, 2, 3a eller MZL), som vurdert av undersøkeren eller lokal patolog, deltok i den innledende behandlingsperioden med 12 sykluser med lenalidomid pluss rituksimab. Forsøkspersoner som oppnådde CR/CRu, PR, eller SD før slutten av induksjonsperioden, ble randomisert til å være med i perioden med vedlikeholdsbehandling. Alle de deltagende forsøkspersonene måtte ha fått tidligere behandling med

minst én tidligere systemisk antilymfom-terapi. I motsetning til studie NHL-007 inkluderte NHL-008-studien pasienter som var refraktære til rituksimab (ingen respons eller residiv innen 6 måneder med rituksimabbehandling, eller som var dobbelt-refraktære til rituksimab og kjemoterapi).

I perioden med induksjonsbehandling ble lenalidomid 20 mg gitt på dag 1–21 i gjentatte 28-dagers sykluser i opptil 12 sykluser, til uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke eller sykdomsprogresjon. Rituksimabdosen var 375 mg/m² hver uke i syklus 1 (dag 1, 8, 15 og 22) og på dag en i annenhver 28-dagers syklus (syklus 3, 5, 7, 9 og 11) i opptil 12 behandlingssykluser. Alle doseberegningene for rituksimab var basert på pasientens kroppsoverflate (BSA) og faktiske vekt.

De presenterte dataene er basert på en interimanalyse som fokuserte på perioden med enkeltarm-induksjonsbehandling. Effektfastsettelse er basert på ORR etter beste respons som primært endepunkt, ved bruk av en modifisering av responskriteriene til 1999 International Working Group (IWGRC). Det sekundære formålet var å evaluere effektparametrene, som DoR.

Tabell 13: Oppsummering av totale effektdata (periode med induksjonsbehandling – Studie CC-5013-NHL-008)

	Alle forsøkspersoner			FL-forsøkspersoner		
	Totalt N=187 ^a	Rituksimab refraktært: Ja N=77	Rituksimab refraktært: Nei N=110	Totalt N=148	Rituksimab refraktært: Ja N=60	Rituksimab refraktært: Nei N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Antall respondere	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% av forsøkspersoner med DoR^b ≥ 6 måneder (95 % KI)^c	93,0 (85,1, 96,8)	90,4 (73,0, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96,0 (74,8, 99,4)	93,5 (81,0, 97,9)
% av forsøkspersoner med DoR^b ≥ 12 måneder (95 % KI)^c	79,1 (67,4, 87,0)	73,3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43,0, 89,8)	81,7 (64,8, 91,0)

KI = konfidensintervall; DOR = responsvarighet; FL = follikulært lymfom

^a Primæranalyse-populasjon for denne studien er populasjon som kan evalueres for induksjonseffekt (IEE).

^b Responsens varighet er definert som tiden (måneder) fra den første responsen (minst PR) til dokumentert sykdomsprogresjon eller død, det som skjer først.

^c Statistikk fra Kaplan-Meier-metoden. 95 % KI er basert på Greenwood-formelen

Merknader: Analysen utføres kun for personer som har oppnådd PR eller bedre etter første dosedato med induksjonsterapi, og før eventuell behandling i vedlikeholdsperioden og eventuell påfølgende anti-lymfomterapi i induksjonsperioden. Prosentandel er basert på det totale antallet respondere.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt et produktspesifikt unntak for lenalidomid, som gjelder for alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved moden B-celle neoplasi-sykdommer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

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

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at den orale absorpsjonshastigheten til lenalidomid er tilsvarende hos pasienter med MM.

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

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

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

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

Eldre personer

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Andre underliggende faktorer

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Lenalidomid har potensiale for akutt toksisitet; minste letale doser etter oral administrasjon var > 2000 mg/kg/dag hos gnagere. Gjentatt oral administrasjon av 75, 150 og 300 mg/kg/dag til rotter i inntil 26 uker frembrakte en reversibel behandlingsrelatert økning av mineraliseringen i nyrebekkenet ved alle 3 doseringer, mest fremtredende hos hunner. Nivå uten observerte bivirkninger ("No observed adverse effect level", NOAEL) ble vurdert til å være mindre enn 75 mg/kg/dag, og det er ca. 25 ganger høyere enn daglig eksponering hos mennesker basert på AUC-eksponering. Gjentatt oral administrasjon av 4 og 6 mg/kg/dag til aper i inntil 20 uker resulterte i dødelighet og signifikant toksisitet (markert vekttap, redusert antall røde og hvite blodceller og blodplater, blødninger i flere organer, gastrointestinal inflammasjon, lymfoid atrofi og benmargsatrofi). Gjentatt oral administrasjon av 1 og 2 mg/kg/dag til aper i inntil 1 år frembrakte reversible endringer i benmargcellularitet, en lett reduksjon av myeolid/erytroidcelleforholdet og tymusatrofi. Lett suppresjon av antallet hvite blodceller ble observert ved 1 mg/kg/dag, noe som tilsvarer omtrent den samme dose hos mennesker basert på sammenlikninger av AUC.

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

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

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktose

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskall

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Briljantblå (E 133)

Jernoksid, gult (E 172)

Lenalidomide Grindeks 5 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Jernoksid, gult (E 172)

Lenalidomide Grindeks 10 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Jernoksid, gult (E 172)

Briljantblå (E 133)

Lenalidomide Grindeks 15 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Briljantblå (E 133)

Lenalidomide Grindeks 20 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Briljantblå (E 133)

Jernoksid, gult (E 172)

Lenalidomide Grindeks 25 mg harde kapsler

Titandioksid (E 171)

Gelatin

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Jernoksid, sort (E 172)
Kaliumhydroksid (E 525)
Ammoniumhydroksid, konsentrert (E 527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/PVC/Aclar/PVC blister.

Pakningsstørrelser: 7 og 21 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Helsepersonell og omsorgsgivere skal bruke engangshansker når blisterpakningen eller kapselen håndteres. Hanskene skal deretter tas av forsiktig for å unngå hudeksponering, legges i en plast-polyetylenpose som kan forsegles, og kasseres i samsvar med lokale krav. Deretter skal hendene vaskes grundig med såpe og vann. Kvinner som er gravide eller tror de kan være gravide, skal ikke håndtere blisterpakningen eller kapselen (se pkt. 4.4).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Grindeks
Krustpils iela 53,
LV 1057 Riga, Latvia
Tel: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-post: grindeks@grindeks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 20-13646
5 mg: 20-13647
7,5 mg: 20-13648
10 mg: 20-13649
15 mg: 20-13650
20 mg: 20-13651

25 mg: 20-13652

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. oktober 2021

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2022