SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lenalidomide Fresenius Kabi 2,5 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 5 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 7,5 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 10 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 15 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 20 mg, harde capsules
Lenalidomide Fresenius Kabi 25 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2,5 mg: elke capsule bevat 2,5 mg lenalidomide
5 mg: elke capsule bevat 5 mg lenalidomide
7,5 mg: elke capsule bevat 7,5 mg lenalidomide
10 mg: elke capsule bevat 10 mg lenalidomide
15 mg: elke capsule bevat 15 mg lenalidomide
20 mg: elke capsule bevat 20 mg lenalidomide
25 mg: elke capsule bevat 25 mg lenalidomide

Hulpstoffen met bekend effect:

2,5 mg: elke capsule bevat 33,2 mg lactose.
5 mg: elke capsule bevat 66,4 mg lactose.
7,5 mg: elke capsule bevat 99,7 mg lactose.
10 mg: elke capsule bevat 132,9 mg lactose.
15 mg: elke capsule bevat 199,3 mg lactose.
20 mg: elke capsule bevat 265,8 mg lactose.
25 mg: elke capsule bevat 332,2 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

2,5 mg: ondoorzichtige witte onderkant en ondoorzichtige groene tot licht groene bovenkant met een lengte van ongeveer 14,3 mm met “L9NL” en “2,5” erop gedrukt.
5 mg: ondoorzichtige witte onderkant en ondoorzichtige witte bovenkant met een lengte van ongeveer 18,0 mm met “L9NL” en “5” erop gedrukt.
7,5 mg: ondoorzichtige witte onderkant en ondoorzichtige gele bovenkant met een lengte van ongeveer 18,0 mm met “L9NL” en “7,5” erop gedrukt.
10 mg: ondoorzichtige gele onderkant en ondoorzichtige groene tot licht groene bovenkant met een lengte van ongeveer 18,0 mm met “L9NL” en “10” erop gedrukt.
15 mg: ondoorzichtige witte onderkant en ondoorzichtige blauwe tot licht blauwe bovenkant met een lengte van ongeveer 21,7 mm met “L9NL” en “15” erop gedrukt.
20 mg: ondoorzichtige blauwe tot licht blauwe onderkant en ondoorzichtige groene tot licht groene bovenkant met een lengte van ongeveer 21,7 mm met “L9NL” en “20” erop gedrukt.
25 mg: ondoorzichtige witte onderkant en ondoorzichtige witte bovenkant met een lengte van ongeveer 21,7 mm met “L9NL” en “25” erop gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Lenalidomide Fresenius Kabi als combinatietherapie met dexamethason, of bortezomib en dexamethason, of melfalan en prednison (zie rubriek 4.2) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandeld multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie.

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

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

Mantelcellymfoom
Lenalidomide Fresenius Kabi als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Folliculair lymfoom
Lenalidomide Fresenius Kabi in combinatie met rituximab (anti-CD20-antilichaam) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder behandeld folliculair lymfoom (graad 1-3a).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering
Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (NDMM)

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

De behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als het absolute aantal neutrofielen (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) < 1,0 x 10^9/l en/of het aantal trombocyten < 50 x 10^9/l is.

Aanbevolen dosis
De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen.
De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen. Patiënten kunnen de behandeling met lenalidomide en dexamethason voortzetten totdat ziekteprogressie of intolerantie optreedt.

- *Stappen dosisverlaging*

	Lenalidomide[a]	Dexamethason[a]
Aanvangsdosis	25 mg	40 mg
Dosisniveau -1	20 mg	20 mg
Dosisniveau -2	15 mg	12 mg
Dosisniveau -3	10 mg	8 mg
Dosisniveau -4	5 mg	4 mg
Dosisniveau -5	2,5 mg	Niet van toepassing

[a] Dosisverlaging voor beide producten kan onafhankelijk worden beheerd

- *Trombocytopenie*

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

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

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze[a]
Eerste afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 1 x 10^9/l wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

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

Voor wat betreft hematologische toxiciteit kan de dosis lenalidomide opnieuw ingesteld worden naar één dosisniveau hoger (tot aan de aanvangsdosis) na een verbetering van de beenmergfunctie (geen hematologische toxiciteit gedurende ten minste 2 opeenvolgende cycli: ANC ≥ 1,5 x 10^9/l met een trombocytentelling van ≥ 100 x 10^9/l bij aanvang van een nieuwe cyclus).

- <u>Lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason gevolgd door lenalidomide en dexamethason tot ziekteprogressie bij patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie</u>

Aanvankelijke behandeling: lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason
De behandeling met lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason mag niet worden gestart als het ANC < 1,0 x 10^9/l en/of het aantal trombocyten < 50 x 10^9/l is.

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt 25 mg oraal eenmaal daags op dag 1-14 van iedere cyclus van 21 dagen, in combinatie met bortezomib en dexamethason. Bortezomib dient te worden toegediend door middel van subcutane injectie (1,3 mg/m^2 lichaamsoppervlak) tweemaal per week op dag 1, 4, 8 en 11 van iedere cyclus van 21 dagen. Raadpleeg voor meer informatie over de dosis, het schema en de dosisaanpassingen van geneesmiddelen die samen met lenalidomide worden toegediend rubriek 5.1 en de desbetreffende Samenvatting van de productkenmerken.

Er worden tot acht behandelcycli van 21 dagen (aanvankelijke behandeling van 24 weken) aanbevolen.

Vervolgbehandeling: lenalidomide in combinatie met dexamethason tot progressie
Zet de behandeling met lenalidomide 25 mg oraal eenmaal daags voort op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen in combinatie met dexamethason. De behandeling dient te worden voortgezet tot ziekte progressie of onaanvaardbare toxiciteit.

- *Stappen dosisverlaging*

	Lenalidomide[a]
Aanvangsdosis	25 mg
Dosisniveau -1	20 mg
Dosisniveau -2	15 mg
Dosisniveau -3	10 mg
Dosisniveau -4	5 mg
Dosisniveau -5	2,5 mg

[a] Dosisverlaging kan voor alle producten onafhankelijk worden toegepast

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Afname tot < 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 50 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot < 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 50 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) – neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze[a]
Eerste afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 1 x 10^9/l wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

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

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

De behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als de ANC < 1,5 x 10^9/l is en/of het aantal trombocyten < 75 x 10^9/l is.

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

- *Stappen dosisverlaging*

	Lenalidomide	Melfalan	Prednison
Aanvangsdosis	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dosisniveau -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dosisniveau -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dosisniveau -3	2,5 mg	Niet van toepassing	0,25 mg/kg

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

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Daling naar < 25 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 25 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide en melfalan hervatten met dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot < 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager (dosisniveau -2 of -3) eenmaal per dag.

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze[a]
Eerste afname tot < 0,5 x 10^9/l[a]	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l wanneer neutropenie de enige waargenomen toxiciteit is	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag de aanvangsdosis
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l wanneer dosisafhankelijke hematologische toxiciteiten anders dan neutropenie zijn waargenomen	Behandeling met lenalidomide hervatten met eenmaal per dag dosisniveau -1
Voor elke volgende afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

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

- <u>Lenalidomide-onderhoudsbehandeling bij patiënten die autologe stamceltransplantatie (ASCT) hebben ondergaan</u>

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

Aanbevolen dosis

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

- *Stappen dosisverlaging*

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

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

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Daling tot < 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met

	dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot < 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 30 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze[a]
Daling tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met dosisniveau -1 eenmaal per dag
Voor elke volgende afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met één dosisniveau lager eenmaal per dag

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

<u>*Multipel myeloom met ten minste één eerdere behandeling*</u>

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

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide bedraagt eenmaal per dag oraal 25 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal per dag oraal 40 mg op dag 1 tot 4, 9 tot 12 en 17 tot 20 van elke cyclus van 28 dagen gedurende de eerste 4 behandelcycli en vervolgens eenmaal per dag 40 mg op dag 1 tot 4 van elke cyclus van 28 dagen.
Voorschrijvende artsen dienen zorgvuldig te overwegen welke dosis dexamethason dient te worden gebruikt, waarbij rekening wordt gehouden met de conditie en ziektestatus van de patiënt.

- *Stappen dosisverlaging*

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

- *Trombocytopenie*

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

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

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

	dosisniveau lager (dosisniveau -1,-2 of -3) eenmaal per dag. Verlaag de dosis niet verder dan tot eenmaal per dag 5 mg.

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

Myelodysplastisch syndroom (MDS)
Behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart wanneer het ANC < 0,5 x 10^9/l en/of het aantal trombocyten < 25 x 10^9/l is.

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

- *Stappen dosisverlaging*

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

- *Trombocytopenie*

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

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze
Afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1, -2 of 3)

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

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

- *Stappen dosisverlaging*

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

Dosisniveau -4	5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen
Dosisniveau -5	2,5 mg eenmaal per dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen[1] 5 mg om de dag op dag 1 tot 21 van elke 28 dagen

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

- *Trombocytopenie*

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

Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) – neutropenie

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze
Afname tot < 1 x 10^9/l gedurende ten minste 7 dagen of Afname tot < 1 x 10^9/l met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur ≥ 38,5°C) of Afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot ≥ 1 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1)
Voor elke volgende afname tot minder dan 1 x 10^9/l gedurende ten minste 7 dagen of afname tot < 1 x 10^9/l met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur ≥ 38,5°C) of afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken
Herstel tot ≥ 1 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -2, -3, -4, -5). Verlaag de dosis niet verder dan dosisniveau -5

Folliculair lymfoom (FL)

Behandeling met lenalidomide mag niet worden gestart als het ANC < 1 x 10^9/l is, en/of het aantal trombocyten < 50 x 10^9/l is, tenzij secundair aan infiltratie van lymfoom in beenmerg.

Aanbevolen dosis

De aanbevolen aanvangsdosis lenalidomide is eenmaal per dag oraal 20 mg op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen, gedurende maximaal 12 behandelcycli. De aanbevolen aanvangsdosis rituximab is intraveneus (IV) 375 mg/m^2, in cyclus 1 eenmaal per week (dag 1, 8, 15 en 22) en in cyclus 2 tot en met 5 op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen.

- *Stappen dosisverlaging*

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

Raadpleeg voor dosisaanpassingen vanwege toxiciteit van rituximab de desbetreffende Samenvatting van de productkenmerken.

- *Trombocytopenie*

Verandering aantal trombocyten	Aanbevolen handelswijze
Afname tot < 50 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot ≥ 50 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1)
Voor elke volgende afname tot minder dan 50 x 10^9/l Herstel tot ≥ 50 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -2, -3) Verlaag de dosis niet verder dan dosisniveau -3

- *Absoluut aantal neutrofielen (ANC, Absolute Neutrophil Count) - neutropenie*

Verandering ANC	Aanbevolen handelswijze[a]
Afname tot < 1,0 x 10^9/l gedurende ten minste 7 dagen, of Afname tot < 1,0 x 10^9/l met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur ≥ 38,5°C), of Afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot ≥ 1,0 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerste lagere dosisniveau (dosisniveau -1)
Voor elke volgende afname tot minder dan 1,0 x 10^9/l gedurende ten minste 7 dagen, of afname tot < 1,0 x 10^9/l met geassocieerde koorts (lichaamstemperatuur ≥ 38,5°C), of afname tot < 0,5 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide onderbreken en CBC ten minste om de 7 dagen uitvoeren
Herstel tot ≥ 1,0 x 10^9/l	Behandeling met lenalidomide hervatten met het eerst lagere dosisniveau (dosisniveau -2, -3) Verlaag de dosis niet verder dan dosisniveau -3

[a] Als neutropenie de enige toxiciteit is bij welk dosisniveau dan ook, dien dan naargelang het oordeel van de arts (G-CSF) toe

Mantelcellymfoom (MCL) of (Folliculair lymfoom (FL)
Tumorlysissyndroom (TLS)
Alle patiënten dienen TLS-profylaxe te krijgen (allopurinol, rasburicase of equivalent, volgens de richtlijnen van de instelling) en goed (oraal) gehydrateerd te zijn tijdens de eerste week van de eerste cyclus, of een langere periode indien klinisch geïndiceerd. Om regelmatig te controleren op TLS dient bij patiënten wekelijks bloedonderzoek (testpanel) te worden uitgevoerd tijdens de eerste cyclus en op klinische indicatie. De behandeling met lenalidomide mag worden voortgezet (met gehandhaafde dosis) bij patiënten met lab-TLS of klinisch TLS graad 1, of, naar het oordeel van de arts, de dosis kan met één niveau worden verlaagd en de behandeling met lenalidomide worden voortgezet. Er dient sterke intraveneuze hydratatie te worden gegeven en passende medische behandeling volgens de plaatselijke zorgstandaard, totdat de afwijkingen in elektrolyten zijn hersteld. Behandeling met rasburicase kan nodig zijn om hyperurikemie tegen te gaan. De arts beoordeelt of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen.
Bij patiënten met klinische TLS graad 2 tot 4 lenalidomide onderbreken en wekelijks of op klinische indicatie bloedonderzoek (testpanel) uitvoeren. Er dient sterke intraveneuze hydratatie te worden gegeven en passende medische behandeling volgens de plaatselijke zorgstandaard, totdat de afwijkingen in elektrolyten zijn hersteld. De arts beoordeelt of de patiënt moet worden behandeld met rasburicase en in het ziekenhuis moet worden opgenomen. Wanneer TLS herstelt tot graad 0, herstart de behandeling met lenalidomide dan met het eerste lagere dosisniveau, volgens het oordeel van de arts (zie rubriek 4.4).

Tumor flare reactie
Naargelang het oordeel van de arts kan behandeling met lenalidomide zonder onderbreking of aanpassing worden voortgezet bij patiënten met een tumor flare reactie (TFR) graad 1 of 2.

Naargelang het oordeel van de arts mogen behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), behandeling van beperkte duur met corticosteroïden en/of behandeling met narcotische analgetica worden gegeven. Aan patiënten met TFR graad 3 of 4 moet behandeling met lenalidomide worden onthouden en behandeling met NSAID's, corticosteroïden en/of narcotische analgetica worden ingesteld. Wanneer TFR is hersteld tot ≤ graad 1, de behandeling met lenalidomide herstarten met hetzelfde dosisniveau voor de rest van de cyclus. De symptomen van de patiënten kunnen worden behandeld volgens de richtlijnen voor behandeling van TFR graad 1 en 2 (zie rubriek 4.4).

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

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

Speciale populaties

- Pediatrische patiënten

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

- Ouderen

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

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

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie
Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom met een leeftijd van 75 jaar en ouder moeten zorgvuldig onderzocht worden alvorens behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling
Het percentage patiënten van 65 jaar of ouder met multipel myeloom was in de lenalidomide/dexamethason-groep niet significant verschillend van dat in de placebo/dexamethason- groep. Er is geen algemeen verschil in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten, maar een grotere

predispositie bij individuele oudere personen kan niet worden uitgesloten.

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

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

Folliculair lymfoom
Voor patiënten met folliculair lymfoom die worden behandeld met lenalidomide in combinatie met rituximab is het totale percentage bijwerkingen voor patiënten van 65 jaar of ouder vergelijkbaar met dat voor patiënten jonger dan 65 jaar. Er werd geen verschil in werkzaamheid waargenomen tussen de twee leeftijdsgroepen.

- Patiënten met nierfunctiestoornis

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

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een milde nierfunctiestoornis en multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom, mantelcellymfoom of folliculair lymfoom.
De volgende dosisaanpassingen worden bij aanvang van en tijdens de behandeling aanbevolen voor patiënten met een matig of ernstig verminderde nierfunctie of een terminale nieraandoening.
In fase 3-studies zijn er geen ervaringen met terminale nieraandoening (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CLcr < 30 ml/min, die tot dialyse noodzaakt).

Multipel myeloom

Nierfunctie (CLcr)	**Dosisaanpassing**
Matige nierfunctiestoornis (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg eenmaal per dag[1]
Ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min, zonder noodzaak van dialyse)	7,5 mg eenmaal per dag [2] 15 mg om de dag
Terminale nieraandoening *(End Stage Renal Disease, ESRD)* (CLcr < 30 ml/min, dialyse noodzakelijk)	5 mg eenmaal per dag. Op dagen met dialyse moet de dosis na de dialyse worden toegediend.

[1] De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot eenmaal per dag 15 mg als de patiënt niet reageert op de behandeling en de behandeling goed verdraagt.
[2] In landen waar de 7,5 mg capsule verkrijgbaar is.

Myelodysplastisch syndroom

Nierfunctie (CLcr)	**Dosisaanpassing**	
Matige nierfunctiestoornis (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Aanvangsdosis	5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -1*	2,5 mg eenmaal per dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)
	Dosisniveau -2*	2,5 mg om de dag (dag 1 tot 28 van herhaalde cycli van 28 dagen)

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

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

Mantelcellymfoom

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

[1] De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot eenmaal per dag 15 mg als de patiënt niet reageert op de behandeling en de behandeling goed verdraagt.
[2] In landen waar de 7,5 mg capsule verkrijgbaar is.

Folliculair lymfoom

Nierfunctie (CLcr)	**Dosisaanpassing** (dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen)
Matige nierfunctiestoornis (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg eenmaal per dag[1, 2]
Ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min, zonder noodzaak van dialyse)	5 mg eenmaal per dag
Terminale nieraandoening *(End Stage Renal Disease, ESRD)* (CLcr < 30 ml/min, dialyse noodzakelijk)	5 mg eenmaal per dag. Op dagen met dialyse moet de dosis na de dialyse worden toegediend.

[1] De dosis kan na 2 cycli worden verhoogd tot eenmaal per dag 15 mg als de patiënt de behandeling goed heeft verdragen.
[2] Voor patiënten met een aanvangsdosis van 10 mg mag, in geval van dosisverlaging om neutropenie of trombocytopenie graad 3 of 4 of andere lenalidomide-gerelateerde toxiciteiten van graad 3 of 4 te behandelen, de dosis niet verder worden verlaagd dan tot 5 mg om de dag of 2,5 mg eenmaal per dag.

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

- Patiënten met leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer lenalidomide wordt gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen, moet vóór het begin van de behandeling de desbetreffende Samenvatting van de productkenmerken worden geraadpleegd.

Waarschuwing met betrekking tot zwangerschap

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

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

Criteria voor vrouwen die niet zwanger kunnen worden

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

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

Counseling

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

- De patiënt begrijpt het verwachte teratogene risico voor het ongeboren kind
- Zij begrijpt de noodzaak van effectieve anticonceptie, zonder onderbreking, vanaf ten minste 4 weken vóór aanvang van de behandeling, gedurende de hele behandeling en tot ten minste 4 weken na het einde van de behandeling
- Zelfs als een vrouw die zwanger kan worden, niet menstrueert, moet zij alle adviezen met betrekking tot effectieve anticonceptie opvolgen
- Zij moet in staat zijn zich te houden aan effectieve anticonceptiemaatregelen

- Zij is geïnformeerd over de potentiële gevolgen van zwangerschap en over de noodzaak om snel een arts te raadplegen wanneer er een kans op zwangerschap bestaat, en zij begrijpt deze informatie
- Zij begrijpt de noodzaak om de behandeling te beginnen zodra lenalidomide na een negatieve zwangerschapstest is afgeleverd
- Zij begrijpt de noodzaak om - behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie – ten minste eenmaal per 4 weken een zwangerschapstest te ondergaan en stemt ermee in dat dit gebeurt
- Zij bevestigt dat ze de gevaren en noodzakelijke voorzorgsmaatregelen die gepaard gaan met het gebruik van lenalidomide begrijpt.

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

- Zij moeten het verwachte teratogene risico begrijpen wanneer zij seksueel contact hebben met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden
- Zij moeten de noodzaak begrijpen om tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 dagen na dosisonderbrekingen en/of stoppen met de behandeling een condoom te gebruiken (zelfs wanneer de man een vasectomie heeft ondergaan) als zij seksueel contact hebben met een zwangere vrouw of met een vrouw die zwanger kan worden en die geen effectieve anticonceptie gebruikt
- Zij moeten begrijpen dat wanneer hun vrouwelijke partner zwanger raakt terwijl zij Lenalidomide Fresenius Kabi innemen of kort nadat zij zijn gestopt met het innemen van Lenalidomide Fresenius Kabi, zij hun behandelend arts onmiddellijk dienen te informeren en dat het raadzaam is de vrouwelijke partner voor evaluatie en advies te verwijzen naar een arts die gespecialiseerd is in teratologie.

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

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

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

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

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

Vanwege het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie bij patiënten met multipel myeloom die lenalidomide in combinatietherapie gebruiken, en in mindere mate bij patiënten met multipel myeloom, een myelodysplastisch syndroom en mantelcellymfoom die lenalidomide als monotherapie gebruiken, worden gecombineerde orale anticonceptiva niet aangeraden (zie ook rubriek 4.5). Als de patiënt momenteel een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruikt, dient deze over te gaan op één van de effectieve

anticonceptiemethoden die hierboven staan vermeld. Het risico op veneuze trombo-embolie blijft na het stoppen met een gecombineerd oraal anticonceptivum nog 4−6 weken voortduren.

De werkzaamheid van anticonceptieve steroïden kan verminderd zijn tijdens gelijktijdige behandeling met dexamethason (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

Follow-up en einde van behandeling
Behalve bij bevestigde tubaire sterilisatie moet ten minste om de 4 weken opnieuw een zwangerschapstest worden uitgevoerd onder medisch toezicht, inclusief ten minste 4 weken na het einde van de behandeling. De zwangerschapstesten dienen te worden uitgevoerd op de dag van het bezoek aan de voorschrijvend arts of in de 3 daaraan voorafgaande dagen.

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

Patiënten mogen gedurende de behandeling en gedurende ten minste 7 dagen na het staken van de behandeling met lenalidomide geen bloeddonor zijn en geen zaad of sperma doneren (ook niet tijdens dosisonderbrekingen.)

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en zorgverleners dienen wegwerphandschoenen te dragen bij het hanteren van de blisterverpakking of de capsule. Vrouwen die zwanger zijn of vermoeden dat ze mogelijk zwanger zijn, mogen de blisterverpakking of de capsule niet hanteren (zie rubriek 6.6).

Voorlichtingsmateriaal, beperkingen met betrekking tot het voorschrijven en verstrekken
Om patiënten te helpen ervoor te zorgen dat er geen foetus wordt blootgesteld aan lenalidomide zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorlichtingsmateriaal leveren aan beroepsbeoefenaren, om de waarschuwingen over de verwachte teratogeniciteit van lenalidomide opnieuw te benadrukken, om advies te geven over anticonceptie vóór aanvang van de behandeling en begeleiding te geven met betrekking tot de noodzaak van zwangerschapstesten.
De voorschrijvende arts dient de patiënt teinformeren over het verwachte teratogene risico en de strikte maatregelen met betrekking tot zwangerschapspreventie zoals gespecificeerd in het Programma ter voorkoming van zwangerschap. Hij/zij moet patiënten voorzien van een passende informatiebrochure voor

patiënten, patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel. overeengekomen met elke nationale bevoegde autoriteit In samenwerking met elke nationale bevoegde autoriteit, is eenprogramma voor gecontroleerde systeemtoegang geïmplementeerd dat het gebruik omvat van een patiëntenkaart en/of equivalent hulpmiddel voor controle op het voorschrijven en/of verstrekken en het verzamelen van informatie met betrekking tot de indicatie om off-label gebruik binnen het nationale grondgebied te monitoren. In het ideale geval worden de zwangerschapstest, het voorschrijven en het verstrekken op één en dezelfde dag uitgevoerd. De verstrekking van lenalidomide aan vrouwen die zwanger kunnen worden, dient binnen 7 dagen na het voorschrijven en na een negatieve zwangerschapstest onder medisch toezicht plaats te vinden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, kunnen een voorschrift krijgen voor een behandeling van maximaal 4 weken conform de goedgekeurde doseringsregimes voor de indicaties (zie rubriek 4.2). Alle andere patiënten kunnen een voorschrift krijgen voor een behandeling van maximaal 12 weken.

Overige bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myocardinfarct

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

Veneuze en arteriële trombo-embolische voorvallen

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

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

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

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

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

Wanneer de patiënt een trombo-embolisch voorval ondervindt, moet worden gestopt met de behandeling en standaard anticoagulatietherapie worden gestart. Zodra de patiënt gestabiliseerd is op de

anticoagulatiebehandeling en alle complicaties van het trombo-embolisch voorval onder controle zijn, kan de behandeling met lenalidomide met de oorspronkelijke dosis opnieuw worden gestart, afhankelijk van een baten-risicobeoordeling. De patiënt dient de anticoagulatiebehandeling tijdens de lenalidomidebehandeling voort te zetten.

Pulmonale hypertensie
Gevallen van pulmonale hypertensie, sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die met lenalidomide werden behandeld. Vóór aanvang van en tijdens de behandeling met lenalidomide dienen patiënten te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van onderliggende cardiopulmonale ziekte.

Neutropenie en trombocytopenie
De belangrijkste dosisbeperkende toxiciteiten van lenalidomide zijn neutropenie en trombocytopenie. Een volledig bloedbeeld, met inbegrip van differentiële telling van witte bloedcellen, trombocytentelling, hemoglobine- en hematocrietbepaling, moet worden uitgevoerd in de uitgangssituatie, gedurende de eerste 8 weken van de behandeling met lenalidomide elke week en daarna elke maand, om te controleren op cytopenieën. Bij patiënten met mantelcellymfoom moet het controleschema om de 2 weken zijn in cyclus 3 en 4, en daarna bij het begin van elke cyclus. Bij patiënten met folliculair lymfoom dient het controleschema wekelijks te zijn voor de eerste 3 weken van cyclus 1 (28 dagen), eenmaal per 2 weken gedurende cycli 2 tot en met 4, en daarna bij het begin van elke nieuwe cyclus. Het kan nodig zijn de dosis te onderbreken en/of te verlagen (zie rubriek 4.2).
In geval van neutropenie dient de arts bij de behandeling van patiënten het gebruik van groeifactoren te overwegen. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat zij febriele episodes direct moeten melden. Patiënten en artsen wordt aangeraden goed te letten op klachten en symptomen van bloedingen, met inbegrip van petechieën en epistaxis, voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen toegediend krijgen die bloeding kunnen induceren (zie rubriek 4.8, Hemorragische aandoeningen).
Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lenalidomide en andere myelosuppressieve middelen.

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

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

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

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

aandoeningen).

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

In de studie SWOG S0777 werd neutropenie graad 4 minder vaak waargenomen in de groep met lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason (RVd) dan in de vergelijkingsgroep met Rd (lenalidomide + dexamethason) (2,7% versus 5,9%). In de groep met RVd en de groep met Rd werd febriele neutropenie graad 4 gemeld met vergelijkbare frequenties (0,0% versus 0,4%). Patiënten dienen te worden geadviseerd episodes van febriele neutropenie onmiddellijk te melden; onderbreking van de behandeling en/of dosisverlaging kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Trombocytopenie graad 3 of 4 werd vaker waargenomen in de groep met RVd dan in de vergelijkingsgroep met Rd (17,2% vs. 9,4%).

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

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

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

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

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

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

- Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

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

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

- Myelodysplastisch syndroom

Behandeling met lenalidomide bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom wordt geassocieerd met een hogere incidentie van graad 3 en 4 neutropenie en trombocytopenie in vergelijking met patiënten met

placebo (zie rubriek 4.8).

- Mantelcellymfoom

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

- Folliculair lymfoom

De combinatie van lenalidomide en rituximab bij patiënten met folliculair lymfoom wordt geassocieerd met een hogere incidentie van neutropenie graad 3 of 4, in vergelijking met patiënten uit de groep met placebo/rituximab. Febriele neutropenie en trombocytopenie graad 3 of 4 werden vaker waargenomen in de groep met lenalidomide/rituximab (zie rubriek 4.8)

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

Perifere neuropathie
Lenalidomide is structureel verwant aan thalidomide, waarvan bekend is dat het ernstige perifere neuropathie veroorzaakt. Er werd geen toename van perifere neuropathie waargenomen bij gebruik van lenalidomide in combinatie met dexamethason of melfalan en prednison, of lenalidomide als monotherapie, of bij langdurig gebruik van lenalidomide voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom.

De combinatie van lenalidomide met intraveneus toegediende bortezomib en dexamethason bij patiënten met multipel myeloom wordt geassocieerd met een hogere frequentie van perifere neuropathie. De frequentie was lager bij subcutane toediening van bortezomib. Raadpleeg voor meer informatie rubriek 4.8 en de Samenvatting van de productkenmerken van bortezomib.

Tumor flare reactie en tumorlysissyndroom
Omdat lenalidomide een anti-neoplastische werking heeft, kunnen complicaties door het tumorlysissyndroom (TLS) optreden. Er zijn gevallen gemeld van TLS en tumor flare reactie (TFR), waaronder met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Risicopatiënten voor TLS en TFR zijn zij die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben. Voorzichtigheid is geboden wanneer lenalidomide wordt ingesteld bij deze patiënten. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, met name tijdens de eerste cyclus of dosisverhoging, en gepaste maatregelen dienen genomen te worden.

- Mantelcellymfoom

Zorgvuldige controle en evaluatie op TFR worden aanbevolen. Patiënten met een hoge Mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI) bij de diagnose of een omvangrijke ziekte (ten minste één lesie waarvan de langste diameter ≥ 7 cm is) in de uitgangssituatie, kunnen risico lopen op TFR. Een tumor flare reactie kan lijken op ziekteprogressie (*progression of disease*, PD). Patiënten in de studies MCL-002 en MCL-001 die TFR graad 1 en 2 hadden, werden behandeld met corticosteroïden, NSAID's en/of narcotische analgetica voor behandeling van TFR-symptomen. De beslissing om therapeutische maatregelen te nemen voor TFR dient te worden genomen na een zorgvuldige klinische evaluatie van elke individuele patiënt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

- Folliculair lymfoom

Zorgvuldige controle en evaluatie op TFR worden aanbevolen. Tumor flare kan lijken op PD. Patiënten die TFR graad 1 en 2 hadden, werden behandeld met corticosteroïden, NSAID's en/of narcotische analgetica voor behandeling van TFR-symptomen. De beslissing om therapeutische maatregelen te nemen voor TFR dient te worden genomen na een zorgvuldige klinische evaluatie van elke individuele patiënt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Zorgvuldige controle en evaluatie op TLS worden aanbevolen. Patiënten dienen goed gehydrateerd te zijn en TLS-profylaxe te krijgen, naast wekelijks bloedonderzoek (testpanels) gedurende de eerste cyclus of langer, op klinische indicatie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Tumorlast

- Mantelcellymfoom

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

Vroegtijdig overlijden

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

Bijwerkingen

In de studie MCL-002 werden tijdens behandelingscyclus 1, 11/81 (14%) patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep van de behandeling gehaald ten opzichte van 1/28 (4%) in de controlegroep. De belangrijkste reden voor stopzetting van de behandeling tijdens behandelingscyclus 1 bij patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep was bijwerkingen, 7/11 (64%).
Patiënten met een hoge tumorlast moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8) waaronder tekenen van tumor flare reactie (TFR). Zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen voor TFR. Een hoge tumorlast werd gedefinieerd als ten minste één lesie ≥5 cm in diameter of 3 lesies ≥3 cm.

Allergische reacties en ernstige huidreacties

Er zijn gevallen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, anafylactische reactie en ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS, gerapporteerd bij patiënten die met lenalidomide werden behandeld (zie rubriek 4.8). De voorschrijvend arts moet de patiënt informeren over de tekenen en symptomen van deze reacties, en moet aangeven dat de patiënt onmiddellijk medische hulp moet zoeken indien dergelijke symptomen zich bij hem of haar voordoen. De behandeling met lenalidomide moet worden gestopt in geval van angio-oedeem anafylactische reactie, exfoliatieve of bulleuze huiduitslag, of wanneer SJS, TEN of DRESS wordt vermoed en mag niet worden hervat na het stoppen van de behandeling vanwege deze reacties. In geval van andere vormen van huidreactie dient, afhankelijk van de ernst ervan, onderbreken of stoppen van de behandeling met lenalidomide te worden overwogen. Patiënten die eerdere allergische reacties hebben gehad tijdens een behandeling met thalidomide dienen nauwlettend te worden gevolgd aangezien een mogelijke kruisreactie tussen lenalidomide en thalidomide in de literatuur is gerapporteerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huiduitslag in verband met een behandeling met thalidomide mogen geen lenalidomide krijgen.

Lactose-intolerantie

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

Tweede primaire kwaadaardige tumoren

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

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

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

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

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

Bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason kregen, bedroeg de incidentie van hematologische SPM 0,00-0,16 per 100 persoonsjaren en de incidentie van solide SPM 0,21-1,04 per 100 persoonsjaren.

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

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

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

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

- Karyotype

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

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

- TP53-status

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

Progressie tot andere tumoren bij mantelcellymfoom

Bij mantelcellymfoom zijn AML, B-cel-tumoren en niet-melanoomhuidkanker (NMSC) vastgestelde

risico's.

Tweede primaire kwaadaardige tumoren bij folliculair lymfoom
In een studie naar recidiverend/refractair indolent non-hodgkinlymfoom (iNHL) bij patiënten met folliculair lymfoom werd er geen verhoogd risico op SPM waargenomen in de groep met lenalidomide/rituximab, vergeleken met de groep met placebo/rituximab. Hematologische SPM van AML traden op bij 0,29 per 100 persoonsjaren in de groep met lenalidomide/rituximab, vergeleken met 0,29 per 100 persoonsjaren bij patiënten die placebo/rituximab kregen. Het incidentiepercentage van SPM van hematologische plus solide tumoren (exclusief niet-melanoomhuidkankers) was 0,87 per 100 persoonsjaren in de groep met lenalidomide/rituximab, vergeleken met 1,17 per 100 persoonsjaren bij patiënten die placebo/rituximab kregen, met een mediane follow-up van 30,59 maanden (spreiding 0,6 tot 50,9 maanden).

Niet-melanoomhuidkankers zijn vastgestelde risico's en omvatten plaveiselcelcarcinomen van de huid of basaalcelcarcinomen.

Artsen moeten patiënten regelmatig controleren op de ontwikkeling van SPM. Zowel het potentiële voordeel van lenalidomide als het risico op SPM dient in overweging te worden genomen bij het overwegen van behandeling met lenalidomide.

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

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

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

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

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

Sommige van de gevallen van virusreactivatie hadden een fatale afloop.

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

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

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie
Er zijn gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) gemeld bij gebruik van lenalidomide, waaronder gevallen met dodelijke afloop. PML werd gemeld vanaf enkele maanden tot enkele jaren na het starten van de behandeling met lenalidomide. De gevallen zijn over het algemeen gemeld bij patiënten die tegelijkertijd dexamethason namen of voorafgaand een behandeling kregen met een andere immunosuppressieve chemotherapie. Artsen moeten patiënten regelmatige controleren op nieuwe of verslechterende neurologische symptomen, cognitieve of gedragsmatige tekenen of symptomen en rekening houden met PML in de differentiaaldiagnose. Patiënten moeten tevens worden geadviseerd om hun partner of zorgverleners over hun behandeling te informeren, aangezien zij symptomen kunnen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.
De evaluatie van PML moet worden gebaseerd op een neurologisch onderzoek, een MRI van de hersenen en een analyse van de cerebrospinale vloeistof met behulp van een polymerasekettingreactie (PCR) om DNA van het JC-virus (JCV) aan te tonen of een hersenbiopsie waaruit de aanwezigheid van het JCV blijkt. Bij een negatieve PCR-test op JCV is PML nog niet uitgesloten. Als er geen andere diagnose kan worden gesteld, zijn aanvullende follow-up en evaluatie wellicht gerechtvaardigd.
Indien een vermoeden van PML bestaat, moet verdere toediening van lenalidomide worden onderbroken totdat PML is uitgesloten. Als PML is bevestigd, moet lenalidomide permanent gestaakt worden.

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

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Orale anticonceptiva
Er is geen onderzoek naar interacties met orale anticonceptiva uitgevoerd. Lenalidomide is geen enzyminductor. In een *in vitro* onderzoek met humane hepatocyten, induceerde lenalidomide, getest bij verschillende concentraties niet CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4/5. Daarom wordt bij toediening van alleen lenalidomide, niet verwacht dat inductie leidend tot een verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen, inclusief hormonale anticonceptiva, plaatsvindt. Dexamethason is echter bekend als een zwakke tot matig sterke inductor van CYP3A4 die waarschijnlijk ook andere enzymen en transporteiwitten

beïnvloedt. Het kan niet worden uitgesloten dat de werkzaamheid van orale anticonceptiva tijdens de behandeling verminderd kan zijn. Er moeten effectieve maatregelen worden genomen om zwangerschap te voorkomen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

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

Digoxine
Gelijktijdige toediening van 10 mg lenalidomide eenmaal daags verhoogde de plasma-blootstelling aan digoxine (0,5 mg, enkele dosis) met 14%, met een BI (betrouwbaarheidsinterval) van 90% [0,52%-28,2%]. Het is onbekend of dit effect anders zal zijn in het klinische gebruik (hogere doses lenalidomide en gelijktijdige behandeling met dexamethason). Daarom wordt tijdens de behandeling met lenalidomide controle van de digoxineconcentratie aangeraden.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen die vaker (≥ 5%) met lenalidomide-onderhoudsbehandeling werden waargenomen dan met placebo waren:
- Pneumonie (10,6%; gecombineerde term) van IFM 2005-02
- Longinfectie (9% [9,4% na aanvang van de onderhoudsbehandeling]) uit CALGB 100104

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

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

Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die lenalidomide krijgen in combinatie met bortezomib en dexamethason

In de studie SWOG S0777 waren de ernstige bijwerkingen die vaker werden waargenomen (≥ 5%) met lenalidomide in combinatie met intraveneus toegediende bortezomib en dexamethason (RVd) dan met lenalidomide in combinatie met dexamethason (Rd):

- Hypotensie (6,5%), longinfectie (5,7%), dehydratie (5,0%)

De bijwerkingen die vaker werden waargenomen met lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason dan met lenalidomide in combinatie met dexamethason waren: vermoeidheid (73,7%), perifere neuropathie (71,8%), trombocytopenie (57,6%), constipatie (56,1%), hypocalciëmie (50,0%).

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom: patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die behandeld werden met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis
Ernstige bijwerkingen die vaker (≥5%) met lenalidomide in combinatie met dexamethason in lage dosis (Rd en Rd18) werden waargenomen dan met melfalan, prednison en thalidomide (MPT) waren:

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

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

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een transplantatie en behandeld werden met lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison
Ernstige bijwerkingen die vaker (≥5%) met melfalan, prednison en lenalidomide gevolgd door lenalidomide-onderhoudsbehandeling (MPR+R) of melfalan, prednison en lenalidomide gevolgd door placebo (MPR+p) werden waargenomen dan met melfalan, prednison en placebo gevolgd door placebo (MPp+p) waren:

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

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

Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling
In twee fase 3-, placebo-gecontroleerde onderzoeken werden 353 patiënten met multipel myeloom blootgesteld aan de combinatie lenalidomide/dexamethason en 351 patiënten aan de combinatie placebo/dexamethason.

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

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

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

Myelodysplastisch syndroom
Het totale veiligheidsprofiel van lenalidomide bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom is gebaseerd op gegevens van in totaal 286 patiënten uit één fase 2- en één fase 3-studie (zie rubriek 5.1). In de fase 2-studie werden alle 148 patiënten behandeld met lenalidomide. In de fase 3-studie kregen 69 patiënten 5 mg lenalidomide, 69 patiënten 10 mg lenalidomide en 67 patiënten placebo tijdens de dubbelblinde fase van het onderzoek.

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

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

De vaakst waargenomen bijwerkingen die vaker optraden in de lenalidomidegroepen in vergelijking met de controle-arm in de fase 3-studie waren neutropenie (76,8%), trombocytopenie (46,4%), diarree (34,8%), constipatie (19,6%), misselijkheid (19,6%), pruritus (25,4%), huiduitslag (18,1%), vermoeidheid (18,1%) en spierspasmen (16,7%).

Mantelcellymfoom
Het totale veiligheidsprofiel van lenalidomide bij patiënten met mantelcellymfoom is gebaseerd op gegevens van 254 patiënten uit een fase 2-, gerandomiseerde, gecontroleerde MCL-002-studie (zie rubriek 5.1). Ook bijwerkingen van de ondersteunende studie MCL-001 zijn in tabel 3 opgenomen.

De ernstige bijwerkingen die vaker werden waargenomen in de studie MCL-002 (met een verschil van ten minste 2 procentpunten) in de groep met lenalidomide vergeleken met de controlegroep waren:
- Neutropenie (3,6%)
- Longembolie (3,6%)
- Diarree (3,6%)

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

In de studie MCL-002 was er over het algemeen een schijnbare toename van vroegtijdig (binnen 20 weken) overlijden. Patiënten met een hoge tumorlast in de uitgangssituatie lopen een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden; er waren 16/81 (20%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de lenalidomidegroep en 2/28 (7%) gevallen van vroegtijdig overlijden in de controlegroep. Binnen 52 weken ging het hierbij om 32/81 (39,5%) en 6/28 (21%) (zie rubriek 5.1).
Tijdens behandelingscyclus 1 werden 11/81 (14%) patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep van de behandeling gehaald ten opzichte van 1/28 (4%) in de controlegroep. De belangrijkste reden voor stopzetting van de behandeling tijdens behandelingscyclus 1 bij patiënten met een hoge tumorlast in de lenalidomidegroep waren bijwerkingen, 7/11 (64%).
Een hoge tumorlast werd gedefinieerd als ten minste één lesie ≥5 cm in diameter of 3 lesies ≥3 cm.

Folliculair lymfoom
Het totale veiligheidsprofiel van lenalidomide in combinatie met rituximab bij patiënten met eerder behandeld folliculair lymfoom is gebaseerd op gegevens van 294 patiënten uit een gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-studie, NHL-007. Daarnaast zijn bijwerkingen uit de ondersteunende studie NHL-008 opgenomen in tabel 5.

De vaakst waargenomen ernstige bijwerkingen (met een verschil van ten minste 1 procentpunt) in studie NHL-007 in de groep met lenalidomide/rituximab, vergeleken met de groep met placebo/rituximab, waren:
- Febriele neutropenie (2,7%)
- Longembolie (2,7%)
- Pneumonie (2,7%)

In studie NHL-007 waren de bijwerkingen die vaker werden waargenomen in de groep met lenalidomide/rituximab, vergeleken met de groep met placebo/rituximab (met een verschil in frequentie van ten minste 2% tussen de groepen) neutropenie (58,2%), diarree (30,8%), leukopenie (28,8%), constipatie (21,9%), hoesten (21,9%) en vermoeidheid (21,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen die werden waargenomen bij patiënten behandeld met lenalidomide staan hieronder vermeld per systeem-orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt

naar afnemende ernst. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Samenvatting voor monotherapie bij MM in tabelvorm

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

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

Systeem/orgaan-klasse/voorkeursterm	**Alle bijwerkingen/Frequentie**	**Graad 3−4 bijwerkingen/Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Pneumonie◊,a, infectie van de bovenste luchtwegen, neutropene infectie, bronchitis◊, griep◊, gastro-enteritis◊, sinusitis, nasofaryngitis, rhinitis Vaak Infectie◊, urineweginfectie◊,*, onderste luchtweginfectie, longinfectie◊	Zeer vaak Pneumonie◊,a, neutropene infectie Vaak Sepsis◊,b, bacteriëmie, longinfectie◊, bacteriële onderste luchtweginfectie, bronchitis◊, griep◊, gastro-enteritis◊, herpes zoster◊, infectie◊
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen	Vaak Myelodysplastisch syndroom◊,*	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Neutropenie^,◊, febriele neutropenie^,◊, trombocytopenie^,◊, anemie, leukopenie◊, lymfopenie	Zeer vaak Neutropenie^,◊, febriele neutropenie^,◊, trombocytopenie^,◊, anemie, leukopenie◊, lymfopenie Vaak Pancytopenie ◊
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Hypokaliëmie	Vaak Hypokaliëmie, dehydratie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Paresthesie Vaak Perifere neuropathie[c]	Vaak Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Vaak Longembolie◊,*	Vaak Diep-veneuze trombose^,◊,d
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Hoesten Vaak Dyspneu◊, rinorroe	Vaak Dyspneu◊

Systeem/orgaan-klasse/voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3−4 bijwerkingen/Frequentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree, constipatie, abdominale pijn, misselijkheid Vaak Braken, bovenbuikpijn	Vaak Diarree, braken, misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Afwijkende leverfunctietests	Vaak Afwijkende leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag, droge huid	Vaak Huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Spierspasmen Vaak Myalgie, skeletspierstelsel- en bindweefselpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid, asthenie, pyrexie	Vaak Vermoeidheid, asthenie

◊ Bijwerkingen gemeld als ernstig in klinische onderzoeken bij patiënten met NDMM die ASCT hadden ondergaan.
* Uitsluitend van toepassing op ernstige bijwerkingen.
^ Zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.
[a] De gecombineerde term van de bijwerking "pneumonie" omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): bronchopneumonie, lobaire pneumonie, *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie, pneumonie, *Klebsiella*-pneumonie, *Legionella*-pneumonie, *Mycoplasma*-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, streptokokkenpneumonie, pneumonie viraal, longaandoening, pneumonitis.
[b] De gecombineerde term van de bijwerking "sepsis" omvat de volgende PT's: bacteriële sepsis, pneumokokken-sepsis, septische shock, stafylokokken-sepsis.
[c] De gecombineerde term van de bijwerking "perifere neuropathie" omvat de volgende PT's: neuropathie perifeer, perifere sensorische neuropathie, polyneuropathie.
[d] De gecombineerde term van de bijwerking "diep-veneuze trombose" omvat de volgende PT's: diep-veneuze trombose, trombose, veneuze trombose.

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

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

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Pneumonie◊,◊◊, infectie van de bovenste luchtwegen◊, bacteriële virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties) ◊, nasofaryngitis, faryngitis, bronchitis◊, rhinitis Vaak Sepsis◊,◊◊, longinfectie◊◊, urineweginfectie◊◊, sinusitis◊	Vaak Pneumonie◊,◊◊, bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties) ◊, cellulitis◊, sepsis◊,◊◊, longinfectie◊◊, bronchitis◊, luchtweginfectie◊◊, urineweginfectie◊◊, infectieuze enterocolitis

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms Basaalcelcarcinoom[^,◊], plaveiselcel huidkanker[^,◊,*]	Vaak Acute myeloïde leukemie[◊], myelodysplastisch syndroom[◊], plaveiselcelcarcinoom van de huid[^,◊,**] Soms Acute T-cel leukemie[◊], basaalcelcarcinoom[^,◊], tumorlysissyndroom
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak Neutropenie[^,◊,◊◊], trombocytopenie[^,◊,◊◊], anemie[◊], hemorragische aandoening[^], leukopenie, lymfopenie Vaak Febriele neutropenie[^,◊], pancytopenie[◊] Soms Hemolyse, auto-immune hemolytische anemie, hemolytische anemie	Zeer vaak Neutropenie[^,◊,◊◊], trombocytopenie[^,◊,◊◊], anemie[◊], leukopenie, lymfopenie Vaak Febriele neutropenie[^,◊], pancytopenie[◊], hemolytische anemie Soms Hypercoagulatie, coagulopathie
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms Overgevoeligheid[^]	
Endocriene aandoeningen	Vaak Hypothyreoïdie	
Voedings-en stofwisselings-stoornissen	Zeer vaak Hypokaliëmie[◊,◊◊], hyperglykemie, hypoglykemie, hypocalciëmie[◊], hyponatriëmie[◊], dehydratie[◊◊], verminderde eetlust[◊◊], gewichtsverlies Vaak Hypomagnesiëmie, hyperurikemie, hypercalciëmie[+]	Vaak Hypokaliëmie[◊,◊◊], hyperglykemie, hypocalciëmie[◊], diabetes mellitus[◊], hypofosfatemie, hyponatriëmie[◊], hyperurikemie, jicht, dehydratie[◊◊], verminderde eetlust[◊◊], gewichtsverlies
Psychische stoornissen	Zeer vaak Depressie, insomnia Soms Verminderd libido	Vaak Depressie, insomnia

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak Perifere neuropathie ◊◊, paresthesie, duizeligheid◊◊, tremor, dysgeusie, hoofdpijn Vaak Ataxie, evenwichtsstoornissen, syncope◊◊, neuralgie, dysesthesie	Zeer vaak Perifere neuropathie◊◊ Vaak Cerebrovasculair accident◊, duizeligheid◊◊, syncope◊◊, neuralgie Soms Intracraniale hemorragie^, voorbijgaande ischemische aanval, cerebrale ischemie
Oogaandoeningen	Zeer vaak Cataract, wazig zien Vaak Minder scherp zien	Vaak Cataract Soms Blindheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak Doofheid (inclusief hypoacusie), tinnitus	
Hartaandoeningen	Vaak Atriumfibrillatie◊,◊◊, bradycardie Soms Aritmie, verlengd QT-interval, atriumflutter, ventriculaire extrasystolen	Vaak Myocardinfarct (inclusief acuut)^,◊, atriumfibrillatie◊,◊◊, congestief hartfalen◊, tachycardie, hartfalen◊,◊◊, myocardischemie◊
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Venueze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie^,◊,◊◊, hypotensie◊◊ Vaak Hypertensie, ecchymose^	Zeer vaak Venueze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diep-veneuze trombose en longembolie^,◊,◊◊ Vaak Vasculitis, hypotensie◊◊, hypertensie Soms Ischemie, perifere ischemie, intracraniale veneuze sinustrombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak Dyspneu◊,◊◊, epistaxis^, hoesten Vaak Dysfonie	Vaak Ademnood◊, dyspneu◊,◊◊, pijnlijke pleuritis◊◊, hypoxie◊◊

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak Diarree[◊,◊◊], constipatie[◊], abdominale pijn[◊◊], misselijkheid, braken[◊◊], dyspepsie, droge mond, stomatitis Vaak Hemorragie van het maagdarmkanaal (inclusief rectale hemorragie, hemorroïdale hemorragie, hemorragie veroorzaakt door een maagdarmzweer en tandvleesbloeding)[^, ◊◊], dysfagie Soms Colitis, caecitis	Vaak Gastro-intestinale bloeding[^◊,◊◊], dunnedarmobstructie[◊◊], diarree[◊◊], constipatie[◊], abdominale pijn[◊◊], misselijkheid, braken[◊◊]
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd Vaak Hepatocellulair letsel[◊◊], afwijkende leverfunctietests[◊], hyperbilirubinemie Soms Leverfalen[^]	Vaak Cholestasis[◊], hepatotoxiciteit, hepatocellulair letsel[◊◊], alanineaminotransferase verhoogd, afwijkende leverfunctietests[◊] Soms Leverfalen[^]
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag[◊◊], pruritus Vaak Urticaria, hyperhidrose, droge huid, hyperpigmentatie van de huid, eczeem, erytheem Soms Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen[◊◊], huidverkleuring, lichtovergevoeligheidsreactie	Vaak Huiduitslag[◊◊] Soms Geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen[◊◊]
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak Spierzwakte[◊◊], spierspasmen, botpijn[◊], skeletspierstelsel- en bindweefselpijn en –ongemak (inclusief rugpijn[◊,◊◊]), pijn in extremiteit, myalgie, artralgie[◊] Vaak Zwelling van de gewrichten	Vaak Spierzwakte[◊◊], botpijn[◊], skeletspierstelsel- en bindweefselpijn en –ongemak (inclusief rugpijn[◊,◊◊]) Soms Zwelling van de gewrichten

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

◊◊ Bijwerkingen gemeld als ernstig in klinische studies bij patiënten met NDMM die lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason hadden gekregen
^Zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
◊ Bijwerkingen gemeld als ernstig in klinische onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom die waren behandeld met lenalidomide in combinatie met dexamethason of met melfalan en prednison
+ Uitsluitend van toepassing op ernstige geneesmiddelenbijwerkingen
***** Plaveiselcelkanker van de huid werd gerapporteerd in klinische studies bij eerder met lenalidomide/dexamethason behandelde patiënten met myeloom in vergelijking met controles
****** Plaveiselcelcarcinoom van de huid werd gerapporteerd in een klinische studie bij nieuw gediagnosticeerde myeloompatiënten met lenalidomide/dexamethason in vergelijking met controles

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

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

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties)◊	Zeer vaak Pneumonie◊ Vaak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties)◊, bronchitis

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Trombocytopenie^,◊, neutropenie^,◊, anemie◊, leukopenie	Zeer vaak Trombocytopenie^,◊, anemie◊, neutropenie^,◊, leukopenie Vaak Febriele neutropenie^,◊
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak Hypothyroïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust Vaak IJzerstapeling, gewichtsverlies	Vaak Hyperglykemie◊, verminderde eetlust
Psychische stoornissen		Vaak Stemmingswisselingen◊,~
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Duizeligheid, hoofdpijn Vaak Paresthesie	
Hartaandoeningen		Vaak Acuut myocardinfarct^,◊, atriale fibrillatie◊, hartfalen◊
Bloedvataandoeningen	Vaak Hypertensie, hematoom	Vaak Veneuze trombo-embolische voorvallen, voornamelijk diepveneuze trombose en longembolie^,◊
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Epistaxis^	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree◊, abdominale pijn (inclusief bovenbuik), misselijkheid, braken, constipatie Vaak Droge mond, dyspepsie	Vaak Diarree◊, misselijkheid, kiespijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak Abnormale leverfunctietests	Vaak Abnormale leverfunctietests
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag (inclusief allergische dermatitis), droge huid, pruritus	Vaak Huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Spierspasmen, musculoskeletale pijn (inclusief rugpijn◊ en pijn in extremiteit), artralgie, myalgie	Vaak Rugpijn◊
Nier- en urinewegaandoeningen		Vaak Nierfalen◊

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte (inclusief pyrexie, hoesten, faryngitis, myalgie, musculoskeletale pijn, hoofdpijn)	Vaak Pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vaak Vallen

^zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

◊ Bijwerkingen gerapporteerd als ernstig in klinische studies van myelodysplastisch syndroom

-Stemmingswisselingen werden gerapporteerd als een vaak voorkomende ernstige bijwerking in het fase 3-onderzoek naar myelodysplastisch syndroom; het werd niet gerapporteerd als een bijwerking graad 3 of 4

Algoritme toegepast voor opname in de SPC: Alle bijwerkingen die zijn vastgesteld door het fase 3-onderzoeksalgoritme zijn opgenomen in de EU SPC. Voor deze bijwerkingen werd een aanvullende controle van de frequentie van de bijwerkingen die zijn vastgelegd door het fase 2-onderzoeksalgoritme ondernomen en, indien de frequentie van de bijwerkingen in het fase 2-onderzoek hoger was dan in het fase 3-onderzoek, werd het voorval opgenomen in de EU SPC met de frequentie waarop het zich voordeed in het fase 2-onderzoek.

Algoritme toegepast voor myelodysplastisch syndroom:

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

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

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties)◊, nasofaryngitis, pneumonie◊ Vaak Sinusitis	Vaak Bacteriële, virale en schimmelinfecties (inclusief opportunistische infecties)◊, pneumonie◊
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak Tumor flare reactie	Vaak Tumor flare reactie, plaveiselcelhuidkanker^,◊, basaalcelcarcinoom^,◊
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Trombocytopenie^, neutropenie^,◊, leukopenie◊, anemie◊ Vaak Febriele neutropenie^,◊	Zeer vaak Trombocytopenie^, neutropenie^,◊, anemie◊ Vaak Febriele neutropenie^,◊, leukopenie◊

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust, gewichtsverlies, hypokaliëmie Vaak	Vaak Dehydratie◊, hyponatriëmie, hypokalciëmie
Psychische stoornissen	Vaak Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Dysgeusie, hoofdpijn, perifere neuropathie	Vaak Perifere sensorische neuropathie, lethargie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak Vertigo	
Hartaandoeningen		Vaak Myocardinfarct (inclusief acuut)^,◊, hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak Hypotensie◊	Vaak Diep-veneuze trombose◊, longembolie^,◊, hypotensie◊
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak Dyspneu◊	Vaak Dyspneu◊
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree◊, misselijkheid◊, braken◊, constipatie Vaak Abdominale pijn◊	Vaak Diarree◊, abdominale pijn◊, constipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag (inclusief allergische dermatitis), pruritus Vaak Nachtzweten, droge huid	Vaak Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Spierspasmen, rugpijn Vaak Artralgie, pijn in extremiteit, spierzwakte◊	Vaak Rugpijn, spierzwakte◊, artralgie, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen		Vaak Nierfalen◊
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid, asthenie◊, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte (inclusief pyrexie◊, hoesten) Vaak Koude rillingen	Vaak Pyrexie◊, asthenie◊, vermoeidheid

^zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

◊ Bijwerkingen gerapporteerd als ernstig in klinische studies van mantelcellymfoom. Algoritme toegepast voor mantelcellymfoom:

- Gecontroleerd fase 2-onderzoek naar mantelcellymfoom

- Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 5% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 2% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep
- Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 1% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 1,0% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep
- Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 1% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide en ten minste 1,0% verschil in proportie tussen de groep met lenalidomide en de controlegroep

- Fase 2-onderzoek naar mantelcellymfoom met een enkele groep
  - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 5% van proefpersonen
  - Alle bijwerkingen graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij 2 of meer proefpersonen
  - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij 2 of meer proefpersonen

Samenvatting voor combinatietherapie bij FL in tabelvorm

De volgende tabel is afgeleid van gegevens die tijdens de hoofdstudies (NHL-007 en NHL-008) zijn verzameld met gebruik van lenalidomide in combinatie met rituximab bij patiënten met folliculair lymfoom.

Tabel 5: Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies bij patiënten met folliculair lymfoom, die werden behandeld met lenalidomide in combinatie met rituximab

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Infectie van de bovenste luchtwegen Vaak Pneumonie◊, griep, bronchitis, sinusitis, urineweginfectie	Vaak Pneumonie◊, sepsis◊, longinfectie, bronchitis, gastro-enteritis, sinusitis, urineweginfectie, cellulitis◊
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zeer vaak Tumor flare^ Vaak Plaveiselcelcarcinoom van de huid^,◊,+	Vaak Basaalcelcarcinoom^,◊
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer vaak Neutropenie^,◊, anemie◊, trombocytopenie^, leukopenie**, lymfopenie***	Zeer vaak Neutropenie^,◊ Vaak Anemie◊, trombocytopenie^, febriele neutropenie◊, pancytopenie, leukopenie**, lymfopenie***
Voedings-en stofwisselings-stoornissen	Zeer vaak Verminderde eetlust, hypokaliëmie Vaak Hypofosfatemie, dehydratie	Vaak Dehydratie, hypercalciëmie◊, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hyperurikemie
Psychische stoornissen	Vaak Depressie, insomnia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak Hoofdpijn, duizeligheid Vaak Perifere sensorische neuropathie, dysgeusie	Vaak Syncope
Hartaandoeningen	Soms Aritmie◊	

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Graad 3-4 bijwerkingen/Frequentie
Bloedvataandoeningen	Vaak Hypotensie	Vaak Longembolie^,◊, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Zeer vaak Dyspneu◊, hoesten Vaak Orofaryngeale pijn, dysfonie	Vaak Dyspneu◊
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak Abdominale pijn◊, diarree, constipatie, misselijkheid, braken, dyspepsie Vaak Bovenbuikpijn, stomatitis, droge mond	Vaak Abdominale pijn◊, diarree, constipatie, stomatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag*, pruritus Vaak Droge huid, nachtzweten, erytheem	Vaak Huiduitslag*, pruritus
Skeletspierstelsel en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak Spierspasmen, rugpijn, artralgie Vaak Pijn in extremiteit, spierzwakte, skeletspierpijn, myalgie, nekpijn	Vaak Spierzwakte, nekpijn
Nier- en urineweg-aandoeningen		Vaak Acuut nierletsel◊
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Zeer vaak Pyrexie, vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem Vaak Malaise, koude rillingen	Vaak Vermoeidheid, asthenie
Onderzoeken	Zeer vaak Alanineaminotransferase verhoogd Vaak Gewichtsverlies,bloedbilirubine verhoogd	

^Zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Algoritme toegepast voor folliculair lymfoom:
Gecontroleerde fase 3-studie:

- Bijwerkingen in NHL-007- Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 5,0% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide/rituximab met ten minste een 2,0% hogere frequentie (%) in de groep met lenalidomide dan in de controlegroep – (veiligheidspopulatie)
- Bijwerkingen graad ¾ in NHL-007- Alle bijwerkingen graad 3 of graad 4 die zich tijdens de behandeling voordeden bij ten minste 1,0% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide/rituximab met ten minste een 1,0% hogere frequentie in de groep met lenalidomide dan in de controlegroep – (veiligheidspopulatie)
- Ernstige bijwerkingen in NHL-007- Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ten minste 1,0% van de proefpersonen in de groep met lenalidomide/rituximab met ten minste een 1,0% hogere frequentie in de groep met lenalidomide/rituximab dan in de controlegroep – (veiligheidspopulatie)

Fase 3-studie naar FL met een enkele groep:

- Bijwerkingen in NHL-008 - Alle bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 5,0% van de proefpersonen
- Bijwerkingen graad ¾ in NHL-008 - Alle bijwerkingen graad ¾ die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 1,0% van de proefpersonen

- Ernstige bijwerkingen in NHL-008 - Alle ernstige bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordeden bij ≥ 1,0% van de proefpersonen

◊ Bijwerkingen gerapporteerd als ernstig in klinische studies van folliculair lymfoom
+ Alleen van toepassing op ernstige bijwerkingen
* Onder huiduitslag vallen de voorkeurstermen rash en rash maculo-papulair
** Onder leukopenie vallen de voorkeurstermen leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd
***Onder lymfopenie vallen de voorkeurstermen lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd

Samenvatting van post-marketing bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 6. Bijwerkingen post-marketing gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met lenalidomide

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	**Alle bijwerkingen/Frequentie**	**Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend Virusinfecties, inclusief herpes zoster en hepatitis B-virus reactivatie	Niet bekend Virusinfecties, inclusief herpes zoster en hepatitis B-virus reactivatie
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)		Zelden Tumorlysissyndroom
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Niet bekend Verworven hemofilie	
Immuunsysteem-aandoeningen	Zelden Anafylactische reactie^ Niet bekend Afstoting van solide orgaantransplantaat	Zelden Anafylactische reactie^
Endocriene aandoeningen	Vaak Hyperthyroïdie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms Pulmonale hypertensie	Zelden Pulmonale hypertensie Niet bekend Interstitiële pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Niet bekend Pancreatitis, gastro-intestinale perforatie (inclusief diverticulaire, intestinale en dikke-darmperforaties)^
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend Acuut leverfalen^, toxische hepatitis^, cytolytische hepatitis^, cholestatische hepatitis^, gemengde cytolytische/cholestatische hepatitis^	Niet bekend Acuut leverfalen^, toxische hepatitis^

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Alle bijwerkingen/Frequentie	Bijwerkingen graad 3−4 /Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Soms Angio-oedeem Zelden Stevens-Johnson-syndroom^, toxische epidermale necrolyse^ Niet bekend Leukocytoclastische vasculitis, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen^

^zie rubriek 4.8 beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Teratogeniciteit

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

Neutropenie en trombocytopenie

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

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

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

- Patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die lenalidomide krijgen in combinatie met bortezomib en dexamethason (RVd)

In de studie SWOG S0777 werd neutropenie graad 4 minder vaak waargenomen in de groep met RVd dan in de vergelijkingsgroep met Rd (2,7% versus 5,9%). In de groep met RVd en de groep met Rd werd febriele neutropenie graad 4 gemeld met vergelijkbare frequenties (0,0% versus 0,4%).

Trombocytopenie graad 3 of 4 werd vaker waargenomen in de groep met RVd dan in de vergelijkingsgroep met Rd (17,2% versus 9,4%).

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

De combinatie van lenalidomide met dexamethason is bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom geassocieerd met een lagere frequentie van neutropenie graad 4 (8,5% bij Rd en Rd18,

vergeleken met MPT (15%)). Febriele neutropenie graad 4 werd infrequent waargenomen (0,6% bij Rd en Rd18 vergeleken met 0,7% bij MPT).

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

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

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

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

- Multipel myeloom: patiënten met ten minste één eerdere behandeling

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

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

- Patiënten met myelodysplastisch syndroom

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

- Patiënten met mantelcellymfoom

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

- Patiënten met folliculair lymfoom

De combinatie van lenalidomide en rituximab bij patiënten met folliculair lymfoom wordt geassocieerd met een hoger percentage neutropenie graad 3 of graad 4 (50,7% bij met lenalidomide/rituximab behandelde patiënten, vergeleken met 12,2% bij met placebo/rituximab behandelde patiënten). Alle gevallen van neutropenie graad 3 of 4 waren reversibel door dosisonderbreking, dosisverlaging en/of ondersteunende zorg met groeifactoren. Daarnaast werd soms febriele neutropenie waargenomen (2,7% bij met lenalidomide/rituximab behandelde patiënten, vergeleken met 0,7% bij met placebo/rituximab behandelde patiënten).

Lenalidomide in combinatie met rituximab is ook geassocieerd met een hogere incidentie van

trombocytopenie graad 3 of 4 (1,4% bij met lenalidomide/rituximab behandelde patiënten, vergeleken met 0% bij met placebo/rituximab behandelde patiënten).

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

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

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

Allergische reacties en ernstige huidreacties
Er zijn gevallen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, anafylactische reactie en ernstige huidreacties, waaronder SJS, TEN en DRESS gerapporteerd bij het gebruik van lenalidomide. Een mogelijke kruisreactie tussen lenalidomide en thalidomide is in de literatuur gerapporteerd.
Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huiduitslag in verband met een behandeling met thalidomide dienen geen lenalidomide te krijgen (zie rubriek 4.4).

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

Acute myeloïde leukemie
- Multipel myeloom

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

- Myelodysplastisch syndroom

Variabelen in de uitgangssituatie die complexe cytogenetica en TP53-mutatie omvatten, worden in verband gebracht met progressie tot AML bij patiënten die afhankelijk zijn van transfusies en een del(5q) afwijking hebben (zie rubriek 4.4). Het geschatte cumulatieve 2-jaarsrisico op progressie tot AML bij patiënten met een geïsoleerde del(5q) afwijking was 13,8%, in vergelijking met 17,3% voor patiënten met del(5q) en één bijkomende cytogenetische afwijking en 38,6% bij patiënten met een complex karyotype.
In een post-hoc analyse van een klinisch onderzoek met lenalidomide bij myelodysplastisch syndroom, bedroeg het geschatte 2-jaarspercentage van progressie tot AML 27,5% bij patiënten met IHC-p53-positiviteit en 3,6% bij patiënten met IHC-p53-negativiteit (p=0,0038). Bij de patiënten met IHC-p53-positiviteit werd een lager percentage van progressie tot AML waargenomen bij patiënten die een transfusie-onafhankelijke (TI) respons bereikte (11,1%) in vergelijking met een non-responder (34,8%).

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

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

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

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

In onderzoek NHL-007 werd TFR gemeld bij 19/146 patiënten (13,0%) in de groep met lenalidomide/rituximab versus 1/148 patiënten (0,7%) in de groep met placebo/rituximab. De meeste TFR's (18 van de 19) die werden gemeld in de groep met lenalidomide/rituximab traden op in de eerste twee behandelcycli. Eén FL-patiënt in de groep met lenalidomide/rituximab had een TFR-voorval van graad 3, versus geen patiënten in de groep met placebo/rituximab. In studie NHL-008 hadden 7/177 FL-patiënten (4,0%) TFR; (3 meldingen waren graad 1 en 4 meldingen waren graad 2 in ernst); terwijl 1 melding ernstig werd geacht. In studie NHL-007 trad TLS op bij 2 FL-patiënten (1,4%) in de groep met lenalidomide/rituximab en bij geen FL-patiënten in de groep met placebo/rituximab; geen enkele patiënt had een voorval van graad 3 of 4. TLS trad op bij 1 FL-patiënt (0,6%) in studie NHL-008. Dit enkele voorval werd geïdentificeerd als een ernstige bijwerking van graad 3. In studie NHL-007 waren er geen patiënten die de behandeling met lenalidomide/rituximab moesten stoppen vanwege TFR of TLS.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere Immunosuppressiva, ATC-code: L04AX04

Werkingsmechanisme

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

Specifiek remt lenalidomide de proliferatie en bevordert het de apoptose van bepaalde hematopoëtische tumorcellen (met inbegrip van MM-plasmatumorcellen, tumorcellen van folliculair lymfoom en tumorcellen met deleties in chromosoom 5), het bevordert T-cel- en Natural Killercel- (NK-cel)-gemedieerde immuniteit en verhoogt het aantal NK-, T- en NK-T-cellen. Bij MDS del(5q) remt lenalidomide de abnormale kloon selectief door de apoptose van del(5q)-cellen te verhogen. De combinatie van lenalidomide en rituximab verhoogt de ADCC- en directe tumorapoptose in cellen van folliculair lymfoom.
Het werkingsmechanisme van lenalidomide omvat ook aanvullende activiteiten, zoals anti-angiogene en pro-erytropoëtische eigenschappen. Lenalidomide remt angiogenese door de migratie en adhesie van endotheelcellen en de vorming van microvaten te blokkeren, het verhoogt de foetale hemoglobineproductie door hematopoëtische CD34+-stamcellen en het remt de productie van pro-inflammatoire cytokinen (bijv. TNF-α en IL-6) door monocyten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Zoals hieronder wordt beschreven, zijn de werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide onderzocht in zes fase 3-studies naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom en twee fase 3-studies naar recidiverend refractair multipel myeloom , één fase 3-studie en één fase 2-studie naar myelodysplastisch syndroom, één fase 2-studie naar mantelcellymfoom en één fase 3- en één fase 3b-studie naar iNHL.

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

- Lenalidomide-onderhoudsbehandeling bij patiënten die ASCT hebben ondergaan

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

CALGB 100104
Patiënten tussen 18 en 70 jaar oud met actieve MM die een behandeling nodig hadden en zonder voorafgaande progressie na een initiële behandeling kwamen in aanmerking.

Binnen 90-100 dagen na ASCT werden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel lenalidomide- of placebo-onderhoudsbehandeling. De onderhoudsdosis bedroeg 10 mg eenmaal per dag op dag 1-28 van herhaalde cycli van 28 dagen (verhoogd tot 15 mg eenmaal per dag na 2 maanden bij afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit), en de behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie.

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

De studie werd gedeblindeerd na aanbevelingen van het data monitoring committee na het overschrijden van de drempel voor een vooraf geplande tussentijdse analyse van PFS. Na deblindering werd patiënten in de placebogroep toegestaan over te stappen naar lenalidomide voordat ziekteprogressie optrad.

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

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

De resultaten van de studie, met een cut-off van 1 februari 2016, worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens

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

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving; PFS = progressievrije overleving;
[a] De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting.
[b] De 95% BI van de mediaan.
[c] Gebaseerd op het Cox proportional hazards model waarin de hazardfuncties geassocieerd met de aangegeven behandelingsgroepen worden vergeleken.
[d] De p-waarde is gebaseerd op de niet-gestratificeerde log-rank-toets van de verschillen tussen de aangegeven behandelingsgroepen op basis van de Kaplan-Meier-curve.
[e] Oriënterend eindpunt (PFS2). Lenalidomide ontvangen door proefpersonen in de placebogroep die overstapten voorafgaand aan progressieve ziekte bij deblindering van de studie, werd niet beschouwd als een tweedelijnstherapie.
[f] Mediane follow-up na ASCT voor alle overlevende proefpersonen.
Afkapdata: 17 dec 2009 en 01 feb 2016

IFM 2005-02
Patiënten die < 65 jaar oud waren bij diagnose, ASCT hadden ondergaan en ten minste een respons van stabiele ziekte hadden bereikt op het moment van hematologisch herstel kwamen in aanmerking. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met lenalidomide of placebo (10 mg eenmaal per dag op dag 1-28 van herhaalde cycli van 28 dagen en verhoogd tot maximaal 15 mg eenmaal daags na 3 maanden in de afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit) na 2 kuren met lenalidomideconsolidatie (25 mg/dag, dag 1-21 van een cyclus van 28 dagen). Behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie.

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

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

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

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

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

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

In de studie SWOG S0777 werd de toevoeging onderzocht van bortezomib aan een basis van lenalidomide en dexamethason, als aanvankelijke behandeling, waarna de proefpersonen Rd bleven krijgen tot ziekteprogressie, bij patiënten met eerder onbehandeld multipel myeloom die niet in aanmerking kwamen voor transplantatie of die wel in aanmerking kwamen voor transplantatie maar bij wie er geen onmiddellijke transplantatie gepland was.

Patiënten in de behandelgroep met lenalidomide, bortezomib en dexamethason (RVd) kregen lenalidomide 25 mg/dag oraal op dag 1-14, bortezomib 1,3 mg/m2 intraveneus op dag 1, 4, 8 en 11, en dexamethason 20 mg/dag oraal op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van herhaalde cycli van 21 dagen gedurende maximaal acht cycli van 21 dagen (24 weken). Patiënten in de behandelgroep met lenalidomide en dexamethason (Rd) kregen lenalidomide 25 mg/dag oraal op dag 1-21 en dexamethason 40 mg/dag oraal op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen gedurende maximaal zes cycli van 28 dagen (24 weken). Patiënten in beide behandelgroepen bleven Rd krijgen: lenalidomide 25 mg/dag oraal op dag 1-21 en dexamethason 40 mg/dag oraal op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen. De behandeling werd in principe voortgezet tot ziekteprogressie.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in de studie was de progressievrije overleving (PFS). In totaal waren er 523 patiënten in de studie opgenomen, waarvan er 263 waren gerandomiseerd naar de groep met RVd en 260 patiënten naar de groep met Rd. De demografische en ziektegerelateerde baseline-kenmerken van de patiënten waren evenwichtig gespreid over de behandelgroepen.

De resultaten wat betreft de PFS, volgens beoordeling door IRAC, op het moment van de primaire analyse, met als afkapdatum 5 november 2015 (50,6 maanden follow-up) toonden een afname van 24% van het risico op ziekteprogressie of overlijden ten gunste van RVd (HR = 0,76; 95%-BI 0,61; 0,94; p = 0,010). De mediane algemene PFS was 42,5 maanden (95%-BI 34,0; 54,8) in de groep die RVd kreeg versus 29,9 maanden (95%-BI 25,6; 38,2) in de groep die Rd kreeg. Het voordeel werd waargenomen ongeacht de geschiktheid van de proefpersoon voor een stamceltransplantatie.

De resultaten van de studie, met als afkapdatum 1 december 2016, waarbij de mediane duur van de follow-up voor alle overlevende proefpersonen 69,0 maanden bedroeg, zijn weergegeven in tabel 8.
Het voordeel ten gunste van RVd werd waargenomen ongeacht de geschiktheid van de proefpersoon voor een stamceltransplantatie.

Tabel 8. Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens

	Aanvankelijke behandeling	
	RVd (8 cycli van 3 weken) (N=263)	**Rd (6 cycli van 4 weken) (N=260)**
PFS volgens beoordeling IRAC (maanden)		
Mediane[a] PFS-tijd, maanden (95%-BI)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95%-BI][c], p-waarde[d]	**0,76** (0,62; 0,94); 0,010	
Totale overleving (maanden)		
Mediane[a] OS-tijd, maanden (95%-BI)[b]	**89,1** (76,1; NTB)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95%-BI][c] ; p- waarde[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Respons – n (%)		

Totale respons: CR, ZGPR of PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ ZGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Follow-up (maanden)		
Mediaan[e] (min, max): alle patiënten	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazardratio; max = maximum; min = minimum; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving; PFS = progressievrije overleving; ZGPR = zeer goede partiële respons
[a] De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting.
[b] Tweezijdig 95% BI rond de mediane tijd.
[c] Gebaseerd op het niet gestratificeerde 'Cox proportional hazards'-model waarin de hazardfuncties geassocieerd met de behandelingsgroepen (RVd:Rd) worden vergeleken.
[d] De p-waarde is gebaseerd op de niet-gestratificeerde log-rank-toets
[e] De mediane follow-up is berekend vanaf de datum van randomisatie
Afkapdatum: 1 december 2016

Uit de geactualiseerde resultaten betreffende de totale overleving (OS), met een afkapdatum van 1 mei 2018 (mediane follow-up voor overlevende proefpersonen 84,2 maanden) blijkt nog steeds een voordeel voor RVd: HR = 0,73 (95%-BI 0,57; 0,94; p = 0,014). Het percentage proefpersonen dat na 7 jaar nog in leven was, bedroeg 54,7% in de groep met RVd versus 44,7% in de groep met Rd.

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

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

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

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

In een geüpdatete analyse van PFS, PFS2 en OS worden met behulp van een cut-offdatum van 3 maart 2014, waar de mediane follow-up tijd voor alle overlevende patiënten 45,5 maanden was, de resultaten van het onderzoek gepresenteerd in Tabel 9:

Tabel 9. Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
Door onderzoeker beoordeelde PFS (maanden)			
Mediane[a] duur van PFS, maanden (95% BI)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)

HR [95% BI][c]; p-waarde[d]			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2[e] – (maanden)			
Mediane[a] PFS2-tijd, maanden (95% BI)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% BI][c]; p-waarde[d]			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Totale overleving (OS) (maanden)			
Mediane[a] duur van OS, maanden (95% BI)[b]	58,9 (56,0; NTB)	56,7 (50,1; NTB)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% BI][c]; p-waarde[d]			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Follow-up (maanden)			
Mediaan[f] (min, max): alle patiënten	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloomrespons[g] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
ZGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Algemene respons: CR, ZGPR of PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Duur van de respons – (maanden)[h]			
Mediaan[a] (95% BI)[b]	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

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

[b] De 95% BI van de mediaan.

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

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

[e] Oriënterend eindpunt (PFS2)

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

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

[h] afkapdatum 24 mei 2013)

- <u>Lenalidomide in combinatie met melfalan en prednison gevolgd door onderhoudsbehandeling bij patiënten die niet in aanmerking komen voor transplantatie</u>

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

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

Dit onderzoek onderzocht het gebruik van MPR als combinatietherapie (melfalan 0,18 mg/kg oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen; prednison 2 mg/kg oraal op dag 1 tot 4 van herhaalde cycli van 28 dagen; en lenalidomide 10 mg/dag oraal op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen) als inductietherapie gedurende maximaal 9 cycli. Patiënten die de 9 cycli voltooiden of die niet

in staat waren om de 9 cycli te voltooien omwille van intolerantie, schakelden over op een onderhoudstherapie die startte met 10 mg lenalidomide oraal op dag 1 tot 21 van herhaalde cycli van 28 dagen totdat ziekteprogressie optrad.

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

In een analyse van PFS, PFS2, OS worden, met behulp van een afkapdatum van april 2013 waar de mediane follow-up tijd voor alle overlevende patiënten 62,4 maanden was, de resultaten van het onderzoek gepresenteerd in Tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van de totale gegevens betreffende werkzaamheid

	MPR+R **(N = 152)**	MPR+p **(N = 153)**	MPp +p **(N = 154)**
Door onderzoeker beoordeelde PFS – (maanden)			
Mediane[a] PFS-tijd, maanden (95% BI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% BI], p-waarde			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPp+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (maanden) ¤			
Mediane[a] PFS2-tijd, maanden (95% BI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% BI], p-waarde			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPp+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Totale overleving (maanden)			
Mediane[a] OS-tijd, maanden (95% BI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% BI], p-waarde			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPp+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1.07 (0.79; 1.45); 0.67		
Follow-up (maanden)			
Mediaan (min, max): Alle patiënten	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Door onderzoeker beoordeelde myeloomrespons n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabiele ziekte (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Respons niet evalueerbaar (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Door onderzoeker beoordeelde duur van respons (CR+PR) – (maanden)			
Mediaan[a] (95% BI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = hazard ratio; M = melfalan; NTB = niet te bepalen; OS = totale overleving; p = placebo; P = prednison;
PD = progressieve ziekte; PR = partiële respons; R = lenalidomide; SD = stabiele ziekte; ZGPR = zeer goede partiële respons.
[a] De mediaan is gebaseerd op de Kaplan-Meier-methode
¤PFS2 (een oriënterend eindpunt) werd voor alle patiënten (ITT) gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot start van 3e-lijns antimyeloombehandeling (AMT) of overlijden voor alle gerandomiseerde patiënten

Ondersteunend onderzoek naar nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

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

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

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

Multipel myeloom met ten minste één eerdere behandeling
De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide is geëvalueerd in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3-studies met parallelle groepen (MM-009 en MM-010) waarbij lenalidomide plus dexamethason vergeleken werd met alleen dexamethason bij patiënten met multipel myeloom die al eerder een behandeling hadden ondergaan. Van de 353 patiënten in de onderzoeken MM-009 en MM-010 die lenalidomide/dexamethason kregen, was 45,6% 65 jaar of ouder. Van de 704 patiënten die in de onderzoeken MM-009 en MM-010 zijn geëvalueerd, was 44,6% 65 jaar of ouder.

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

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide onderzoeken de tijd tot progressie *(Time To Progression, TTP)*. In totaal werden 353 patiënten geëvalueerd in onderzoek MM-009, 177 in de len/dex-groep en 176 in de placebo/dex-groep, en in totaal werden 351 patiënten geëvalueerd in onderzoek MM-010, 176 in de len/dex-groep en 175 in de placebo/dex-groep.
In beide onderzoeken waren de demografische en ziektegerelateerde kenmerken in de uitgangssituatie voor de len/dex-groepen en de placebo/dex-groepen vergelijkbaar. Beide patiëntenpopulaties hadden een mediane leeftijd van 63 jaar en een vergelijkbare verhouding mannen en vrouwen. De *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* was vergelijkbaar voor beide groepen, net als het aantal en type eerdere behandelingen.

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

Er is een uitgebreide follow-up-analyse van de werkzaamheid uitgevoerd met een mediane follow-up van 130,7 weken. Tabel 11 geeft een samenvatting van de resultaten van de follow-up werkzaamheidsanalyses – gepoolde onderzoeken MM-009 en MM-010.

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

Tabel 11. Samenvatting van de resultaten van de analyses van de werkzaamheid per afsluitingsdatum van de gegevens voor uitgebreide follow-up — gepoolde onderzoeken MM-009 en MM-010 (afsluitingen van de gegevens op respectievelijk 23 juli 2008 en 2 maart 2008)

Eindpunt	**len/dex (N = 353)**	**placebo/dex (N = 351)**	
Tijd tot voorval			**HR [95% BI], p-waarde** [a]
Tijd tot progressie Mediaan [95% BI], weken	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Progressievrije overleving Mediaan [95% BI], weken	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Totale overleving Mediaan [95% BI], weken	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Percentage voor 1-jaars totale overleving	82%	75%	
Responspercentage			**Odds ratio [95% BI], p-waarde** [b]
Totale respons [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7.71], p < 0,001
Complete respons [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

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

Myelodysplastisch syndroom

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werd geëvalueerd bij patiënten met transfusie-afhankelijke anemie als gevolg van een laag of intermediair 1 risico myelodysplastisch syndroom geassocieerd met een 5q-deletie cytogenetische afwijking met of zonder extra cytogenetische afwijkingen in twee hoofdonderzoeken: een fase 3-, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 3-armige studie met twee doses orale lenalidomide (10 mg en 5 mg) versus placebo (MDS-004); en een fase 2-, multicenter, eenarmige, open-label studie met lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

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

In studie MDS-004, waarin 205 patiënten gelijkmatig werden gerandomiseerd naar lenalidomide 10 mg, 5 mg of placebo, bestond de primaire werkzaamheidsanalyse uit een vergelijking van de transfusie-

onafhankelijke responspercentages in de lenalidomide-armen van 10 mg en 5 mg versus de placebo-arm (dubbelblinde fase 16 tot 52 weken en open-label tot een totaal van maximaal 156 weken). Bij patiënten waarbij er geen aanwijzing was van ten minste een lichte erytroïde respons na 16 weken moest de behandeling worden gestopt. Patiënten waarbij er een aanwijzing was van ten minste een lichte erytroïde respons konden de behandeling voortzetten tot erytroïde terugval, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die aanvankelijk placebo of 5 mg lenalidomide ontvingen en na 16 weken niet ten minste een lichte erytroïde respons bereikten, mochten van placebo overschakelen op 5 mg lenalidomide of doorgaan met de lenalidomidebehandeling in een hogere dosis (van 5 mg naar 10 mg).
In studie MDS-003, waarin 148 patiënten lenalidomide kregen in een dosis van 10 mg, bestond de primaire werkzaamheidsanalyse uit een evaluatie van de werkzaamheid van behandelingen met lenalidomide voor het bereiken van hematopoëtische verbetering bij proefpersonen met een myelodysplastisch syndroom met laag of intermediair 1 risico.

Tabel 12. Samenvatting van werkzaamheidsresultaten – studies MDS-004 (dubbelblinde fase) en MDS-003, *intent-to-treat* populatie

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

† Proefpersonen die werden behandeld met 10 mg lenalidomide gedurende 21 dagen van cycli van 28 dagen
†† Proefpersonen die werden behandeld met 5 mg lenalidomide gedurende 28 dagen van cycli van 28 dagen
* De meerderheid van de patiënten met placebo stopte met de dubbelblinde behandeling door het uitblijven van werkzaamheid na een behandeling van 16 weken alvorens door te gaan naar de open-labelfase
#In verband met een verhoging in Hgb van ≥ 1 g/dl
∞ Niet bereikt (d.w.z. de mediaan werd niet bereikt)

In MDS-004 bereikte een aanzienlijk groter deel van de patiënten met een myelodysplastisch syndroom het primaire eindpunt van transfusie-onafhankelijkheid (> 182 dagen) met 10 mg lenalidomide in vergelijking met placebo (55,1% vs. 6,0%). Onder de 47 patiënten met een geïsoleerde del(5q) cytogenetische afwijking en behandeld met 10 mg lenalidomide, bereikten 27 patiënten (57,4%) onafhankelijkheid van transfusie van rode bloedcellen.
De mediane tijd tot transfusie-onafhankelijkheid in de arm met 10 mg lenalidomide bedroeg 4,6 weken. De mediane duur van transfusie-onafhankelijkheid werd in geen van de behandelingsarmen bereikt, maar zou 2 jaar moeten overschrijden voor de met lenalidomide behandelde proefpersonen. De mediane verhoging in hemoglobine (Hgb) ten opzichte van de uitgangssituatie in de arm met 10 mg bedroeg 6,4 g/dl.
Aanvullende eindpunten van de studie omvatten cytogenetische respons (in de arm met 10 mg werden sterke en lichte cytogenetische responsen waargenomen bij respectievelijk 30,0% en 24,0% van de proefpersonen), beoordeling van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en progressie tot acute myeloïde leukemie. Resultaten van de cytogenetische respons en HRQoL kwamen overeen met de bevindingen van het primaire eindpunt en ten gunste van behandeling met lenalidomide in vergelijking met placebo.
In MDS-003 bereikte een groot aantal van de patiënten met een myelodysplastisch syndroom transfusie-onafhankelijkheid (> 182 dagen) met 10 mg lenalidomide (58,1%). De mediane tijd tot transfusie-onafhankelijkheid bedroeg 4,1 weken. De mediane duur van transfusie-onafhankelijkheid bedroeg 114,4 weken. De mediane verhoging in hemoglobine (Hgb) was 5,6 g/dl. Sterke en lichte cytogenetische responses werden waargenomen bij respectievelijk 40,9% en 30,7% van de proefpersonen.

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

Mantelcellymfoom

De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werden geëvalueerd bij patiënten met mantelcellymfoom in een fase 2-, multicenter, gerandomiseerde, open-label studie versus monotherapie naar keuze van de onderzoeker bij patiënten die refractair waren voor hun laatste regime of één tot drie keer recidiveerden (studie MCL-002).

Patiënten die ten minste 18 jaar oud waren met histologisch bewezen mantelcellymfoom en een met CT meetbare ziekte, werden toegelaten. Patiënten moesten een adequate voorafgaande behandeling hebben gekregen met ten minste één voorafgaand, gecombineerd chemotherapieregime. Bovendien mochten patiënten niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en/of een transplantatie op het moment waarop ze in de studie werden geïncludeerd. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar de groep met lenalidomide of de controlegroep. De behandeling naar keuze van de onderzoeker werd vóór randomisatie gekozen en bestond uit monotherapie met chloorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine of gemcitabine. 25 Mg lenalidomide werd eenmaal per dag oraal toegediend gedurende de eerste 21 dagen (D1 tot D21) van herhalende cycli van 28 dagen tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit. Patiënten met matige nierinsufficiëntie dienden een lagere aanvangsdosis van 10 mg lenalidomide per dag te krijgen met hetzelfde schema.

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

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in studie MCL-002 was progressievrije overleving (PFS). De werkzaamheidsresultaten voor de intent-to-treat (ITT) populatie werden beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) en worden in onderstaande Tabel 13 gegeven.

Tabel 13. Samenvatting van werkzaamheidsresultaten – studie MCL-002, *intent-to-treat* populatie

	Lenalidomidegroep N = 170	**Controlegroep** N = 84
PFS		
PFS, mediaan[a] [95%-BI][b] (weken)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sequentiële HR [95%-BI][e]	0,61 [0,44; 0,84]	
Sequentiële log-rank-toets, p-waarde[e]	0,004	
Respons[a], n (%)		
Complete respons (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Partiële respons (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabiele ziekte (SD)[b]	50 (29,4)	44 (52,4)
Progressieve ziekte (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Niet uitgevoerd/Ontbreekt	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95%-BI][c]	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02; 19,37]
p-waarde[e]	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95%-BI][c]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-waarde[e]	0,043	
Duur van respons, mediaan[a] [95%-BI] (weken)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Algemene overleving		
HR [95%-BI][c]	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-toets, p-waarde	0,520	

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

[a] De mediaan werd gebaseerd op de KM-schatting.

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

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

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

[e] De sequentiële test werd gebaseerd op een gewogen gemiddelde van een log-rang-toets statistiek met gebruikmaking van de niet-gestratificeerde log-rank-toets voor toename van de steekproefgrootte en de niet-gestratificeerde log-rang-toets van de primaire analyse. De afwegingen zijn gebaseerd op waargenomen voorvallen op het moment waarop de DMC voor de derde keer bijeenkwam en gebaseerd op het verschil tussen

waargenomen en verwachte voorvallen op het moment van de primaire analyse. De geassocieerde sequentiële HR en het overeenstemmende 95%-BI worden gegeven.

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

Folliculair lymfoom
AUGMENT - CC-5013-NHL-007
De werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide in combinatie met rituximab versus rituximab plus placebo werden beoordeeld bij patiënten met recidiverend/refractair iNHL, waaronder FL, in een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase 3-studie (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

In totaal werden 358 patiënten van minimaal 18 jaar met histologisch bevestigd MZL of graad 1, 2 of 3a FL (CD20+ met flowcytometrie of histochemie), zoals beoordeeld door de onderzoeker of plaatselijke patholoog, gerandomiseerd in een verhouding van 1:1. Proefpersonen waren eerder behandeld met ten minste één eerdere systemische chemotherapie, immunotherapie of chemoimmunotherapie.

Lenalidomide 20 mg werd gedurende de eerste 21 dagen van herhaalde cycli van 28 dagen oraal toegediend, gedurende 12 cycli of tot onaanvaardbare toxiciteit. De dosis rituximab was 375 mg/m^2, in cyclus 1 eenmaal per week (dag 1, 8, 15 en 22) en in cyclus 2 tot en met 5 op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen. Alle berekeningen van de dosering voor rituximab waren gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt, met gebruik van het werkelijke gewicht van de patiënt.

De demografische en ziektegerelateerde baseline-kenmerken waren voor de 2 behandelgroepen vergelijkbaar.

De primaire doelstelling van de studie was het vergelijken van de werkzaamheid van lenalidomide in combinatie met rituximab, met rituximab plus placebo, bij proefpersonen met recidiverend/refractair FL graad 1, 2 of 3a, of MZL. Het bepalen van de werkzaamheid was gebaseerd op de PFS als het primaire eindpunt, zoals beoordeeld door de IRC met gebruik van de criteria van de *International Working Group* (IWG, 2007), maar zonder positron-emissietomografie (PET).

De secundaire doelstellingen van de studie waren het vergelijken van de veiligheid van lenalidomide in combinatie met rituximab versus rituximab plus placebo. Andere secundaire doelstellingen waren het vergelijken van de werkzaamheid van rituximab plus lenalidomide versus rituximab plus placebo met gebruik van de volgende andere parameters voor de werkzaamheid:
Totaal responspercentage (*overall response rate*, ORR), percentage CR en duur van de respons (*duration of response*, DoR) volgens IWG 2007 zonder PET en totale overleving (*overall survival*, OS).

Uit de resultaten van de totale studiepopulatie, inclusief FL en MZL, bleek dat het primaire eindpunt van het onderzoek, de PFS, na een mediane follow-up van 28,3 maanden werd bereikt met een hazardratio (HR) (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]) van 0,45 (0,33; 0,61), p-waarde < 0,0001. De werkzaamheidsresultaten voor de populatie met folliculair lymfoom zijn weergegeven in tabel 14.

Tabel 14: Samenvatting van de werkzaamheidsgegevens voor folliculair lymfoom – Studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomide en rituximab (N = 147)	Placebo en rituximab (N = 148)
Progressievrije overleving (PFS) ('censoring'-regels EMA)		
Mediane PFS[a] (95%-BI) (maanden)	39,4 (25,1; NTB)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95%-BI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-waarde	< 0,0001[c]	

Objectieve respons[d] (CR+PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95%-BI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Complete respons[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95%-BI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Duur van de respons[d] (mediaan) (maanden) 95%-BI[a]	36,6 (24,9; NTB)	15,5 (11,2; 25,0)
Totale overleving[d,e] (OS)		
OS-percentage na 5 jaar, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95%-BI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Follow-up		
Mediane duur van follow-up (min; max) (maanden)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Mediaan geschat op basis van Kaplan-Meier-analyse
[b] Hazardratio en bijbehorend betrouwbaarheidsinterval werden geschat op basis van een niet-gestratificeerd 'Cox proportional-hazards'- model.
[c] p-waarde op basis van log-ranktoets
[d] Secundaire en explorative eindpunten zijn niet α-gecontroleerd
[e] Bij een mediane follow-up van 66,14 maanden waren er 19 gevallen van overlijden in de R2-groep en 24 gevallen van overlijden in de controlegroep.
[f] Exact betrouwbaarheidsinterval voor binomiale distributi38

Folliculair lymfoom voor patiënten die refractair zijn voor rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

In totaal werden 232 patiënten van minimaal 18 jaar met histologisch bevestigd FL (graad 1, 2 of 3a of MZL), zoals beoordeeld door de onderzoeker of plaatselijke patholoog, in de initiële behandelingsperiode met 12 cycli van lenalidomide plus rituximab opgenomen. Proefpersonen die aan het eind van de inductiebehandelingsperiode CR/CRu, PR of SD bereikt hadden, werden gerandomiseerd om de onderhoudsbehandelingsperiode in te gaan. Alle in de studie opgenomen proefpersonen dienden eerder behandeld te zijn geweest met ten minste één eerdere systemische behandeling voor lymfoom. In tegenstelling tot studie NHL-007 werden in studie NHL-008 patiënten opgenomen die refractair waren voor rituximab (geen respons of gerecidiveerd binnen 6 maanden na behandeling met rituximab of die dubbel-refractair waren voor rituximab en chemotherapie).

Tijdens de inductiebehandelingsperiode werd 20 mg lenalidomide gegeven op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen, gedurende maximaal 12 cycli of tot onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming of ziekteprogressie. De dosis rituximab was 375 mg/m2, in cyclus 1 eenmaal per week (dag 1, 8, 15 en 22) en daarna op dag 1 van elke tweede cyclus van 28 dagen (cyclus 3, 5, 7, 9 en 11), tot maximaal 12 behandelcycli. Alle berekeningen van de dosering voor rituximab waren gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt en het werkelijke gewicht van de patiënt.

De getoonde gegevens zijn gebaseerd op een tussentijdse analyse die was gericht op de inductiebehandelingsperiode in één groep. Bepalingen van de werkzaamheid zijn gebaseerd op de ORR per beste respons als primair eindpunt, met gebruik van een modificatie van de International Working Group Response Criteria (IWGRC) van 1999. De secundaire doelstelling was het beoordelen van andere parameters voor de werkzaamheid, zoals de DoR.

Tabel 15: Samenvatting van de totale werkzaamheidsgegevens (inductiebehandelingsperiode – Studie CC-5013-NHL-008

	Alle proefpersonen			Proefpersonen met FL		
	Totaal N=187[a]	Refractair voor rituximab: Ja N=77	Refractair voor rituximab: Nee N=110	Totaal N=148	Refractair voor rituximab: Ja N=60	Refractair voor rituximab: Nee 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)
Aantal responders	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**
% proefpersonen met DoR[b] ≥ 6 maanden (95%-BI)[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)**
% proefpersonen met DoR[b] ≥ 12 maanden (95%-BI)[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)**

BI = betrouwbaarheidsinterval; DoR = duur van de respons; FL = folliculair lymfoom

[a] Primaire-analysepopulatie is voor deze studie de voor werkzaamheid van inductie beoordeelbare populatie (induction efficacy evaluable, IEE)

[b] Duur van de respons is gedefinieerd als de tijd (maanden) vanaf de initiële respons (ten minste PR) tot gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden, afhankelijk van wat eerst optrad.

[c] Statistische gegevens verkregen met de Kaplan-Meier-methode. De 95%-BI is gebaseerd op de formule van Greenwood.

NB: de analyse wordt alleen uitgevoerd voor proefpersonen die PR of beter hebben bereikt na de dag van de eerste dosis inductietherapie en vóór elke onderhoudsbehandelingsperiode en elke daaropvolgende behandeling voor lymfoom tijdens de inductieperiode. Het percentage is gebaseerd op het totale aantal responders.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een productspecifieke vrijstelling toegekend voor het referentieproduct, die van toepassing is op alle subgroepen van pediatrische patiënten voor aandoeningen met rijpe B-cel-neoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

Gelijktijdige toediening met een maaltijd met een hoog vetgehalte en rijk aan calorieën vermindert bij gezonde vrijwilligers de mate van absorptie, resulterend in een verlaging van ongeveer 20% van het gebied onder de concentratie-versus-tijd-curve (AUC) en een verlaging van 50% van C_{max} in plasma. In de belangrijkste registratie-onderzoeken met multipel myeloom en myelodysplastich syndroom waarin de werkzaamheid en veiligheid van lenalidomide werden vastgesteld, werd het geneesmiddel echter toegediend zonder rekening te houden met voedselinname. Lenalidomide kan daarom zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

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

Distributie

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

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

proefpersoon (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule
Lactose
Microkristallijne cellulose (E 460 (i))
Croscarmellose-natrium (E 468)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Capsulewand
Gelatine
Titaandioxide (E 171)
Alleen 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indigokarmijn (E 132)
Alleen 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: Geel ijzeroxide (E 172)

Drukinkt
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Zwart ijzeroxide (E 172)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 7, 21 capsules in oPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en zorgverleners dienen wegwerphandschoenen te dragen bij het hanteren van de blisterverpakking of de capsule.
De handschoenen dienen vervolgens zorgvuldig te worden uitgetrokken om blootstelling van de huid te voorkomen, in een afsluitbare plastic polyethyleen zak te worden geplaatst en te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Daarna dienen de handen grondig te worden gewassen met water en zeep. Vrouwen die zwanger zijn of vermoeden dat ze mogelijk zwanger zijn, mogen de blisterverpakking of de capsule niet hanteren (zie rubriek 4.4).

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV

Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

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

Lenalidomide Fresenius Kabi 2,5 mg, harde capsules	RVG 121407
Lenalidomide Fresenius Kabi 5 mg, harde capsules	RVG 121409
Lenalidomide Fresenius Kabi 7,5 mg, harde capsules	RVG 121410
Lenalidomide Fresenius Kabi 10 mg, harde capsules	RVG 121411
Lenalidomide Fresenius Kabi 15 mg, harde capsules	RVG 121413
Lenalidomide Fresenius Kabi 20 mg, harde capsules	RVG 121415
Lenalidomide Fresenius Kabi 25 mg, harde capsules	RVG 121416

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 september 2018
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 08 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 8 mei 2025.