Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
Revlimid 5 mg hårda kapslar
Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
Revlimid 10 mg hårda kapslar
Revlimid 15 mg hårda kapslar
Revlimid 20 mg hårda kapslar
Revlimid 25 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 73,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 147 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 7, 5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 144,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 10 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 294 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 15 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 289 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 20 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 244,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 25 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 200 mg laktos (som vattenfri laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
Blågröna/vita kapslar, storlek 4, 14,3 mm, märkta ”REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg hårda kapslar
Vita kapslar, storlek 2, 18,0 mm, märkta ”REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
Ljusgula/vita kapslar, storlek 2, 18,0 mm, märkta ”REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg hårda kapslar
Blågröna/ljusgula kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta ”REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg hårda kapslar
Ljusblå/vita kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta ”REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg hårda kapslar
Blågröna/ljusblå kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta ”REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg hårda kapslar
Vita kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta ”REV 25 mg”.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom
Revlimid som monoterapi är indicerat för underhållsbehandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som genomgått autolog stamcellstransplantation.

Revlimid är som kombinationsbehandling med dexametason, eller bortezomib och dexametason, eller melfalan och prednison (se avsnitt 4.2) indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation.

Revlimid i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.

Myelodysplastiskt syndrom
Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerat med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse när andra terapeutiska alternativ är otillräckliga eller inadekvata.

Mantelcellslymfom
Revlimid som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Follikulärt lymfom
Revlimid i kombination med rituximab (CD20-antikropp) är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom (grad 1-3a).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen med Revlimid måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar.

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).
- Dosjusteringar, under behandling och omstart av behandling, rekommenderas för att hantera trombocytopeni av grad 3 eller 4, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 eller neutropeni som bedöms vara relaterad till lenalidomid.
- Vid neutropeni ska användning av tillväxtfaktorer övervägas i behandlingen av patienten.
- Om det har gått mindre än 12 timmar sedan patienten har glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten, kan patienten ta dosen. Om det har gått mer än
  12 timmar sedan patienten glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten, får patienten inte ta dos en utan ska ta nästa dos vid normal tidpunkt följande dag.

Dosering
Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

- Lenalidomid i kombination med dexametason fram till sjukdomsprogression hos patienter som inte är lämpade för transplantation

Lenalidomidbehandling får inte påbörjas om absolut neutrofiltal (ANC) är < 1,0 × 10^9/l, och/eller trombocyttalet är < 50 × 10^9/l.

Rekommenderad dos
Rekommenderad startdos av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler.
Rekommenderad dos av dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler. Patienterna kan fortsätta behandlingen med lenalidomid och dexametason fram till sjukdomsprogression eller intolerans.

- *Dosminskningssteg*

	Lenalidomid[a]	Dexametason[a]
Startdos	25 mg	40 mg
Dosnivå -1	20 mg	20 mg
Dosnivå -2	15 mg	12 mg
Dosnivå -3	10 mg	8 mg
Dosnivå -4	5 mg	4 mg
Dosnivå -5	2,5 mg	Ej tillämpligt

[a] Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra

- *Trombocytopeni*

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 25 x 10^9/l	Sätt ut lenalidomiddoseringen under återstoden av cykeln[a]
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Gå ner en dosnivå när doseringen återupptas i nästa cykel

[a] Om dosbegränsande toxicitet (Dose Limiting Toxicity, DLT) inträffar efter dag 15 i en cykel, ska lenalidomiddosering avbrytas under minst återstoden av den innevarande 28-dagarscykeln.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Först minskar till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 1 x 10^9/l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos, en gång dagligen
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1, en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå, en gång dagligen.

[a] Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

För hematologisk toxicitet kan lenalidomiddosen återinsättas till nästa högre dosnivå (upp till startdosen) vid förbättring av benmärgsfunktionen (ingen hematologisk toxicitet under minst 2 cykler i följd: ANC ≥ 1,5 × 10^9/l med ett trombocyttal på ≥ 100 × 10^9/l i början av en ny cykel).

- Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason följt av lenalidomid och dexametason tills sjukdomsprogression hos patienter som inte är lämpliga för transplantation

Initial behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason
Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason får inte påbörjas om ANC är < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyttalet är < 50 x 10^9/l.

Den rekommenderade startdosen är lenalidomid 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1-14 i varje 21-dagarscykel i kombination med bortezomib och dexametason. Bortezomib ska administreras genom subkutan injektion (1,3 mg/m^2 kroppsyta) två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagarscykel. För ytterligare information om dos, schema och dosjusteringar för läkemedel som administreras samtidigt med lenalidomid, se avsnitt 5.1 och motsvarande produktresumé.

Upp till åtta 21-dagars behandlingscykler (24 veckors initial behandling) rekommenderas.

Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression
Fortsätt med lenalidomid 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler i kombination med dexametason. Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen progredierar eller tills uppkomst av oacceptabel toxicitet.

- *Dosminskningssteg*

	Lenalidomid[a]
Startdos	25 mg
Dosnivå -1	20 mg
Dosnivå -2	15 mg
Dosnivå -3	10 mg
Dosnivå -4	5 mg
Dosnivå -5	2,5 mg

[a] Dosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Sjunker till < 30 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid vid dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under 30 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid vid nästa lägre dosnivå en gång dagligen

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Först sjunker till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Återgår till ≥ 1 x 10^9/l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid vid startdos en gång dagligen
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid vid dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid vid nästa lägre dosnivå en gång dagligen.

[a] Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

- Lenalidomid i kombination med melfalan och prednison följt av underhållsbehandling med lenalidomid till patienter som inte är lämpade för transplantation

Lenalidomidbehandling får inte påbörjas om ANC är < 1,5 × 10^9/l och/eller trombocyttalet är < 75 × 10^9/l.

Rekommenderad dos
Rekommenderad startdos är lenalidomid 10 mg oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler under upp till 9 cykler, melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 till -4 i upprepade 28-dagarscykler, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28-dagarscykler. Patienter som fullföljer 9 cykler eller som inte kan fullfölja kombinationsbehandlingen på grund av intolerans behandlas med lenalidomid som monoterapi enligt följande. 10 mg oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler, givet fram till sjukdomsprogression.

- *Dosminskningssteg*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Startdos	10 mgª	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dosnivå -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dosnivå -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dosnivå -3	2,5 mg	Ej tillämpligt	0,25 mg/kg

ª Om neutropeni är den enda toxiciteten vid någon dosnivå ska granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) läggas till och dosnivån för lenalidomid bibehållas

- *Trombocytopeni*

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till < 25 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 25 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid och melfalan på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under 30 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 30 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Först minskar till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos en gång dagligen
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under < 0,5 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen.

[a] Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

- Underhållsbehandling med lenalidomid hos patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Underhållsbehandling med lenalidomid ska initieras efter adekvat hematologisk återhämtning efter ASCT hos patienter utan tecken till progression. Lenalidomid får inte påbörjas om ANC är < 1,0 x 10^9/l och/eller trombocyttalet är < 75 x 10^9/l.

Rekommenderad dos
Rekommenderad startdos är 10 mg lenalidomid oralt en gång dagligen fortlöpande (på dag 1–28 i upprepade 28-dagarscykler) som ges till sjukdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cykler av underhållsdos av lenalidomid kan dosen ökas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

- *Dosminskningssteg*

	Startdos (10 mg)	Om dosen ökats (15 mg)[a]
Dosnivå -1	5 mg	10 mg
Dosnivå -2	5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)	5 mg
Dosnivå -3	Inte tillämpligt	5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)
	Dosera inte under 5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)	

[a] Efter 3 cykler av underhållsdos av lenalidomid kan dosen ökas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Sjunker till < 30 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 30 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under 30 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen

Återgår till ≥ 30 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Sjunker till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥ 0,5 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

[a] Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

Behandling med lenalidomid får inte påbörjas vid ANC < 1,0 × 10^9/l och/eller trombocyttal på < 75 × 10^9/l eller, beroende på benmärgsinfiltration av plasmaceller, trombocyttal på < 30 × 10^9/l.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler. Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 4, 9 till 12 och 17 till 20 i varje 28-dagarscykel under de första 4 behandlingscyklerna och därefter 40 mg dagligen dag 1–4 var 28:e dag.

Förskrivande läkare ska noga utvärdera vilken dos av dexametason som ska användas med hänsyn till patientens tillstånd och sjukdomsstatus.

- *Dosminskningssteg*

Startdos	25 mg
Dosnivå -1	15 mg
Dosnivå -2	10 mg
Dosnivå -3	5 mg

- *Trombocytopeni*

Trombocyttal	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till < 30 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 30 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under 30 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 30 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Först minskar till < 0,5 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos en gång dagligen
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå 1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under < 0,5 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen.

[a] Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Lenalidomidbehandling får inte inledas om ANC är < 0,5 × 10^9/l och/eller trombocyttalet är < 25 × 10^9/l.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 10 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler.

- *Dosminskningssteg*

Startdos	10 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -1	5 mg en gång dagligen dag 1 till 28 var 28:e dag
Dosnivå -2	2,5 mg en gång dagligen dag 1 till 28 var 28:e dag
Dosnivå -3	2,5 mg varannan dag 1 till 28 var 28:e dag

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 25 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 25 × 10^9/l – < 50 × 10^9/l vid minst 2 tillfällen i ≥ 7 dagar eller när trombocyttalet återgår till ≥ 50 × 10^9/l oavsett tidpunkt	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 eller -3)

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 0,5 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 0,5 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 eller -3)

Utsättning av lenalidomid
Patienter som inte uppnått åtminstone ett erytrocytsvar klassificerat som minor inom 4 månader efter behandlingens start, påvisat genom en reduktion av transfusionsbehovet med minst 50%, eller om patienten inte får transfusioner, en höjning av hemoglobinet med 10 g/l, ska avsluta lenalidomidbehandlingen.

Mantelcellslymfom (MCL)
Rekommenderad dos
Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler.

- *Dosminskningssteg*

Startdos	25 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -1	20 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -2	15 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -3	10 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -4	5 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -5	2,5 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag[1] 5 mg varannan dag dag 1 till 21 var 28:e dag

1 - I länder där 2,5 mg-kapseln är tillgänglig.

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 50 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 60 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 50 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 60 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2, -3, -4 eller -5). Dosera inte under dosnivå -5

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 1 × 10^9/l i minst sju dagar eller Minskar till < 1 × 10^9/l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller Minskar till < 0,5 × 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 1 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 1 × 10^9/l i minst sju dagar eller minskning till < 1 × 10^9/l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller minskning till < 0,5 × 10^9/l	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Återgår till ≥ 1 × 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2, -3, -4 eller -5) Ge inte doser under dosnivå -5

Follikulärt lymfom (FL)

Behandling med lenalidomid får inte inledas om ANC är < 1 x 10^9/l och/eller trombocyttalet är < 50 x 10^9/l såvida detta inte är sekundärt till lymfominfiltration i benmärgen.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 20 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 behandlingscykler. Den rekommenderade startdosen för rituximab är 375 mg/m^2 intravenöst (i.v.) en gång i veckan i cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och dag 1 i varje 28-dagarscykel från cykel 2 till och med cykel 5.

- *Dosminskningssteg*

Startdos	20 mg en gång dagligen dag 1-21 var 28:e dag
Dosnivå -1	15 mg en gång dagligen dag 1-21 var 28:e dag
Dosnivå -2	10 mg en gång dagligen dag 1-21 var 28:e dag
Dosnivå -3′	5 mg en gång dagligen dag 1-21 var 28:e dag

För dosjustering på grund av toxicitet av rituximab, se relevant produktresumé.

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 50 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 50 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd[a]
Minskar till < 1 x 10^9/l i minst sju dagar eller Minskar till < 1 x 10^9/l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller Minskar till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 50 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 1 x 10^9/l i minst sju dagar eller minskning till < 1 x 10^9/l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller minskning till < 0,5 x 10^9/l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 1 x 10^9/l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

[a]Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med G-CSF

Mantelcellslymfom (MCL) eller follikulärt lymfom (FL)

Tumörlyssyndrom (TLS)

Alla patienter ska erhålla TLS-profylax (allopurinol, rasburikas eller motsvande enligt sjukhusets riktlinjer) och vara väl hydrerade (peroralt) under den första veckan i den första behandlingscykeln eller under längre tid om kliniskt indicerat. För övervakning av TLS ska kemisk blodanalys göras varje vecka under den första cykeln och när kliniskt indicerat.

Behandling med lenalidomid kan fortsätta (med samma dos) hos patienter med TLS grundat på laboratorieanalys eller klinisk TLS av grad 1 eller, om läkaren så bedömer lämpligt, kan dosen minskas med ett steg och behandlingen med lenalidomid fortsätta. Riklig intravenös vätsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärdena har normaliserats. Rasburikas kan behöva sättas in för att minska hyperurikemi. Eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren.

Hos patienter med klinisk TLS av grad 2 till 4 ska lenalidomid avbrytas och kemisk blodanalys utföras varje vecka eller när kliniskt indicerat. Riklig intravenös vätsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärdena har normaliserats. Rasburikasbehandling och eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren. När TLS gått tillbaka till grad 0 kan lenalidomid återupptas med nästa lägre dos om läkaren bedömer att så är lämpligt (se avsnitt 4.4).

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR ”tumour flare reaction”)

Behandling med lenalidomid kan efter läkarens bedömning fortsätta hos patienter med tumour flare reaction (TFR) av grad 1 eller 2 utan avbrott eller justering. Om läkaren bedömer det som lämpligt kan behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), kortikosteroider med korttidseffekt och/eller narkotiska analgetika administreras. Hos patienter med TFR av grad 3 eller 4 ska behandlingen med lenalidomid tillfälligt avbrytas och NSAID, kortikosteroider och/eller narkotiska analgetika sättas in. När TFR minskat till ≤ grad 1 återupptas lenalidomidbehandlingen med samma dos under resten av cykeln. Patienterna kan behandlas för symtom enligt vägledningen för behandling av TFR av grad 1 och 2 (se avsnitt 4.4).

Alla indikationer
Vid andra toxiciteter av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterade till lenalidomid ska behandlingen avbrytas och endast påbörjas igen på nästa lägre dosnivå när toxiciteten har klingat av till ≤ grad 2 beroende på läkarens bedömning.

Man bör överväga att avbryta eller sätta ut lenalidomid vid hudutslag av grad 2 eller 3. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner.

Särskilda populationer

- Pediatrisk population

Revlimid ska inte ges till barn och ungdomar, från födsel fram till under 18 år, av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 5.1).

- Äldre

För närvarande tillgängliga farmakokinetiska data beskrivs i avsnitt 5.2. Lenalidomid har i kliniska studier använts av patienter med multipelt myelom som varit upp till
91 år gamla, av patienter med myelodysplastiskt syndrom som varit upp till 95 år gamla och av patienter med mantelcellslymfom som varit upp till 88 år gamla
(se avsnitt 5.1).

Eftersom sannolikheten att äldre patienter har nedsatt njurfunktion är större, bör försiktighet iakttas i valet av dos och det är tillrådligt att kontrollera njurfunktionen.

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation
Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom i åldern 75 år och äldre ska utvärderas noga innan behandling övervägs (se avsnitt 4.4).

För patienter över 75 år som behandlas med lenalidomid i kombination med dexametason är startdosen av dexametason 20 mg en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Ingen dosjustering föreslås för patienter över 75 år som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison.

Hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom i åldern 75 år och äldre som behandlades med lenalidomid fanns det en högre incidens av allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till avbrytande av behandling.

Kombinationsbehandling med lenalidomid tolererades sämre hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som var äldre än 75 år jämfört med den yngre populationen. Dessa patienter avbröt behandlingen i högre grad på grund av intolerans (biverkningar av grad 3 eller 4 och allvarliga biverkningar), jämfört med patienter < 75 år.

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

Procentandelen patienter med multipelt myelom över 65 år skiljde sig inte signifikant mellan den grupp som fick lenalidomid/dexametason och den grupp som fick placebo/dexametason. Inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter men större predisposition hos enskilda äldre personer kan inte uteslutas.

Myelodysplastiskt syndrom
För patienter med myelodysplastiskt syndrom som behandlas med lenalidomid sågs ingen övergripande skillnad i säkerhet och effekt mellan patienter som var äldre än 65 år och yngre patienter.

Mantelcellslymfom
För patienter med mantelcellslymfom som behandlas med lenalidomid sågs ingen övergripande skillnad i säkerhet och effekt mellan patienter som var 65 år eller äldre jämfört med patienter som var yngre än 65 år.

Follikulärt lymfom
När det gäller patienter med follikulärt lymfom som behandlas med lenalidomid i kombination med rituximab är den totala biverkningsfrekvensen i stort densamma för patienter 65 år och äldre som för patienter under 65 år. Ingen generell skillnad i behandlingseffekt observerades mellan de två åldersgrupperna.

- Patienter med nedsatt njurfunktion

Lenalidomid utsöndras primärt via njurarna; patienter med högre grad av nedsatt njurfunktion kan ha nedsatt tolerans för läkemedlet (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttas i valet av dos och övervakning av njurfunktionen rekommenderas.

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion och multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom, mantelcellslymfom eller follikulärt lymfom.
Vid start av behandling och under hela behandlingen av patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med kronisk njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) rekommenderas följande dosjusteringar.
Det finns ingen erfarenhet från fas 3-studier av kronisk njursvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande).

Multipelt myelom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg en gång dagligen[1]
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen[2] 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESRD, *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialyse n.

1Dosen kan höjas till 15 mg en gång dagligen efter 2 cykler om patienten inte svarar på behandlingen och tolererar behandlingen.

2 I länder där 7,5 mg-kapseln är tillgänglig.

Myelodysplastiskt syndrom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering	
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	Startdos	5 mg en gång dagligen (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -1*	2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -2*	2,5 mg en gång varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	Startdos	2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -1*	2,5 mg varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -2*	2,5 mg två gånger i veckan (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
Kronisk njursvikt (ESRD, *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande) På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.	Startdos	2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -1*	2,5 mg varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -2*	2,5 mg två gånger i veckan (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)

* Rekommenderade dosminskningssteg under behandling och vid omstart av behandling för att hantera neutropeni eller trombocytopeni av grad 3 eller 4, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterad till lenalidomid, så som beskrivs ovan.

Mantelcellslymfom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ CLcr < 50 ml/min)	10 mg en gång dagligen[1]
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen[2] 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESRD, *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

1 Dosen kan höjas till 15 mg en gång dagligen efter 2 cykler om patienten inte svarar på behandlingen och tolererar behandlingen.

2 I länder där 7,5 mg-kapseln är tillgänglig.

Follikulärt lymfom

Njurfunktion (CLcr)	**Dosjustering** (dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg en gång dagligen[1,2]
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen.
Kronisk njursvikt (ESRD, *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

[1] Dosen kan höjas till 15 mg en gång dagligen efter 2 cykler om patienten tolererar behandlingen.

[2] Till patienter med en startdos om 10 mg, vid dosminskning för att hantera neutropeni eller trombocytopeni av grad 3 eller 4 eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 som bedöms ha samband med lenalidomid, ska dosen inte understiga 5 mg varannan dag eller 2,5 mg en gång dagligen.

Efter insättning av lenalidomidbehandling ska påföljande justering av lenalidomiddosen till patienter med nedsatt njurfunktion baseras på den individuella patientens behandlingstolerans, så som beskrivs ovan.

- Patienter med nedsatt leverfunktion

Lenalidomid har inte studerats formellt hos patienter med nedsatt leverfunktion och det finns inga särskilda dosrekommendationer.

Administreringssätt
Oral användning
Revlimid kapslar ska tas oralt vid ungefär samma tidpunkt på de schemalagda dagarna. Kapslarna får inte öppnas, krossas eller tuggas. Kapslarna ska sväljas hela, helst med vatten, med eller utan mat.

För att minska risken att kapseln går sönder eller deformeras när man tar ut den ur blistern ska man endast trycka på ena änden av kapseln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravida kvinnor.
- Fertila kvinnor, om inte alla villkor i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

När lenalidomid ges i kombination med andra läkemedel måste motsvarande produktresumé konsulteras innan behandling sätts in.

Graviditetsvarning

Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Hos apor framkallade lenalidomid missbildningar som liknar dem som beskrivs för talidomid (se avsnitt 4.6 och 5.3). Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa.

Villkoren i graviditetspreventionsprogrammet måste vara uppfyllda för samtliga patienter, om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil.

Kriterier för infertila kvinnor

En kvinnlig patient eller en kvinnlig partner till en manlig patient anses vara fertil om hon inte uppfyller minst ett av följande kriterier:

- Ålder ≥ 50 år och naturligt amenorroisk i ≥ 1 år* (Amenorré efter cancerbehandling eller under amning utesluter inte fertilitet).
- Prematur ovarial svikt som har bekräftats av en specialist inom gynekologi
- Tidigare bilateral salpingooforektomi eller hysterektomi
- Genotyp XY, Turners syndrom, uterin agenesi.

Rådgivning

Lenalidomid är kontraindicerat för fertila kvinnor om inte samtliga följande villkor är uppfyllda:

- Hon förstår de förväntade riskerna för fosterskada.
- Hon förstår nödvändigheten att utan avbrott använda en effektiv preventivmetod minst 4 veckor före behandlingsstart, under hela behandlingstiden och minst 4 veckor efter behandlingens slut.
- Även om en fertil kvinna är amenorroisk måste hon följa råden om effektiva preventivmetoder.
- Hon har förmåga att följa anvisningarna om effektiva preventivmetoder.
- Hon är informerad om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet och behovet av en snabb konsultation om det finns risk för att hon är gravid.
- Hon förstår nödvändigheten att påbörja behandlingen så snart som lenalidomid dispenserats efter det att ett negativt graviditetstest har utförts.
- Hon förstår behovet och accepterar att genomgå graviditetstest minst var 4:e vecka förutom ifall att en tubarsterilisering har bekräftats.
- Hon har bekräftat att hon förstår riskerna och de nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förenade med lenalidomid.

Vad avser manliga patienter som tar lenalidomid har farmakokinetiska data visat att lenalidomid förekommer i human sädesvätska i extremt låga nivåer under behandling och är omöjligt att spåra i human sädesvätska 3 dagar efter utsättning av substansen hos friska individer (se avsnitt 5.2). Som ett försiktighetsmått och med tanke på särskilda grupper med förlängd elimineringstid, t.ex. nedsatt njurfunktion, måste alla manliga patienter som tar lenalidomid uppfylla följande villkor:

- Förstå de förväntade riskerna för fosterskada vid graviditet efter samlag med en gravid kvinna eller en fertil kvinna
- Förstå nödvändigheten av att använda kondom vid samlag med en gravid kvinna eller en fertil kvinna som inte använder effektiva preventivmedel (även om mannen har genomgått vasektomi), under behandling och i minst 7 dagar efter dosavbrott och/eller utsättning av behandling.

- Förstå att om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar Revlimid eller strax efter det att han slutat att ta Revlimid, ska han informera sin behandlande läkare omedelbart och att det rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialist inom eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Vid förskrivning till en fertil kvinna måste förskrivaren försäkra sig om att:

- Patienten uppfyller villkoren i programmet för graviditetsprevention och att hon förstår förhållningsreglerna tillräckligt bra
- Patienten bekräftar ovanstående villkor

Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda minst en effektiv preventivmetod i minst 4 veckor före behandling, under behandling och under minst 4 veckor efter behandling med lenalidomid samt även i händelse av uppehåll i behandlingen, om inte patienten förbinder sig att idka absolut och kontinuerlig avhållsamhet och bekräftar detta månatligen. Om patienten inte redan använder en effektiv preventivmetod, måste hon remitteras till sjukvårdspersonal med lämplig utbildning för preventivmedelsrådgivning så att graviditetsprevention kan inledas.

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

- Implantat
- Levonorgestrelutsöndrande intrauterint system (IUS)
- Depotformulering av medroxyprogesteronacetat
- Tubarsterilisering
- Samlag med en vasektomerad manlig partner; vasektomi måste vara bekräftad av två negativa spermaanalyser
- Ägglossningshämmande tabletter med endast progesteron (dvs. desogestrel)

På grund av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter med multipelt myelom som tar lenalidomid i kombinationsbehandling, och i mindre utsträckning hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom vilka behandlas med lenalidomid som monoterapi, rekommenderas inte kombinations-p-piller (se även avsnitt 4.5). Om patienten använder kombinations-p-piller bör hon byta till en av de effektiva metoder som förtecknas ovan. Risken för venös tromboembolism kvarstår i 4–6 veckor efter avbrott av behandling med kombinations-p-piller. Effekten av kontraceptiva steroider kan försämras vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).
Implantat och levonorgestrelutsöndrande intrauterina system är förenade med en ökad infektionsrisk vid insättandet och oregelbundna vaginala blödningar. Profylaktiska antibiotika bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni.
Kopparavgivande spiraler rekommenderas inte generellt på grund av de potentiella infektionsriskerna vid insättandet och förlusten av menstruationsblod, som kan ha negativ effekt på patienter med neutropeni eller trombocytopeni.

Graviditetstest

För fertila kvinnor måste medicinskt övervakade graviditetstester med lägsta känslighet på 25 mIE/ml utföras i enlighet med lokal praxis och enligt nedanstående anvisningar. Detta krav inkluderar fertila

kvinnor som idkar absolut och kontinuerlig avhållsamhet. Graviditetstest, förskrivning och utlämning av läkemedlet ska helst ske samma dag. Utlämning av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar från förskrivningsdagen.

Före inledning av behandling
Ett medicinskt övervakat graviditetstest måste utföras under det läkarbesök då lenalidomid förskrivs, eller inom 3 dagar före besöket hos förskrivaren, och patienten ska dessförinnan ha använt en effektiv preventivmetod i minst 4 veckor. Testet måste säkerställa att patienten inte är gravid när hon börjar med behandlingen med lenalidomid.

Uppföljning och behandlingens slut
Ett medicinskt övervakat graviditetstest måste upprepas minst var 4:e vecka och även minst 4 veckor efter behandlingens slut, förutom ifall att en tubarsterilisering har bekräftats. Dessa graviditetstester ska utföras på förskrivningsdagen eller inom 3 dagar före besöket hos förskrivaren.

Ytterligare försiktighetsåtgärder
Patienter måste instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella överblivna kapslar till apoteket i slutet av behandlingen för säker kassering.

Patienter får inte ge blod, sädesvätska eller sperma under behandlingen (inklusive under dosavbrott) samt i minst 7 dagar efter det att behandlingen med lenalidomid har avslutats.

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln (se avsnitt 6.6).

Utbildningsmaterial och restriktioner vid förskrivning och utlämning av läkemedel
För att hjälpa patienter att undvika att foster exponeras för lenalidomid, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal för att förstärka varningarna om lenalidomids förväntade teratogenicitet, för att tillhandahålla råd om preventivmetoder innan behandling sätts in och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.
Förskrivaren måste informera patienten om den förväntade teratogena risken och de strikta åtgärderna för graviditetsprevention som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig utbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg enligt överenskommelse med respektive nationell behörig myndighet. I samarbete med respektive nationell behörig myndighet har ett program för kontrollerad tillgång införts. Detta innefattar användningen av ett patientkort och/eller motsvarande verktyg för förskrivnings- och/eller utlämningskontroller, och insamling av information relaterad till indikationen, för att övervaka användning utanför indikation, inom det nationella territoriet. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Utlämning av lenalidomid till fertila kvinnor ska äga rum inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett negativt graviditetstest på klinik. Recept till fertila kvinnor får gälla för behandling under högst 4 veckor i enlighet med doseringsregimerna för de godkända indikationerna (se avsnitt 4.2) och recept till alla övriga patienter får gälla för behandling under högst 12 veckor.

Andra varningar och försiktighetsmått
Hjärtinfarkt
Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer och inom de första 12 månaderna vid användning i kombination med dexametason. Patienter med kända riskfaktorer, inklusive tidigare trombos, ska övervakas noga, och åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi).

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser
Hos patienter med multipelt myelom är kombinationen av lenalidomid och dexametason förenad med en ökad risk för venös tromboembolism (företrädesvis djup ventrombos och lungembolism). Risken för venös tromboembolism sågs i mindre utsträckning med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison.

Hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom associerades behandlingen med lenalidomid som monoterapi med en lägre risk för venös tromboembolism (företrädesvis djup ventrombos och lungemboli) än hos patienter med multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombinationsbehandling (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hos patienter med multipelt myelom associerades kombinationen av lenalidomid och dexametason med en ökad risk för arteriell tromboembolism (företrädesvis hjärtinfarkt och cerebrovaskulär händelse) och sågs i mindre utsträckning med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison. Risken för arteriell tromboembolism är lägre hos patienter med multipelt myelom som behandlas med lenalidomid som monoterapi än hos patienter med multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombinationsbehandling.

Följaktligen ska patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inklusive tidigare trombos, övervakas noga. Åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi). Samtidig administrering av erytropoetiska medel eller tidigare anamnes med tromboemboliska händelser kan också öka risken för trombos hos dessa patienter. Därför ska erytropoetiska medel eller andra medel som kan öka risken för trombos, t.ex. hormonersättningsterapi, användas med försiktighet hos patienter med multipelt myelom som får lenalidomid och dexametason. Användningen av erytropoetiska medel ska avbrytas om hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl.

Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på tromboembolism. Patienter ska instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symtom som andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben. Profylaktiska, antitrombotiska läkemedel bör rekommenderas, särskilt hos patienter med flera trombotiska riskfaktorer. Beslutet att sätta in antitrombotiskt profylax ska fattas efter noggrann bedömning av den enskilda patientens bakomliggande riskfaktorer.

Om patienten får en tromboembolisk händelse måste behandlingen avbrytas och sedvanlig behandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer av tromboembolihändelsen har åtgärdats kan lenalidomidbehandlingen återinsättas vid den ursprungliga dosen efter en bedömning av risk/nytta. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela kuren med lenalidomidbehandling.

Pulmonell hypertension
Fall av pulmonell hypertension, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid. Patienter ska utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före insättning av och under behandling med lenalidomid.

Neutropeni och trombocytopeni
Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Hos patienter med mantelcellslymfom ska övervakning ske varannan vecka under cykel 3 och 4 och

därefter i början av varje cykel. Hos patienter med follikulärt lymfom ska övervakning ske varje vecka under de första 3 veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till och med 4, och därefter i början av varje cykel. Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2).
Vid neutropeni ska läkaren beakta användningen av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen. Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber.
Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på blödning, inklusive petekier och näsblod, i synnerhet hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som tenderar att inducera blödning (se Blödningsrubbningar i avsnitt 4.8).
Samtidig behandling med lenalidomid och andra myelosuppressiva medel bör därför ges med försiktighet.

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som har genomgått ASTC och behandlas med lenalidomid underhållsbehandling

Biverkningarna från CALGB 100104 innefattade händelser rapporterade efter höga doser av melfalan och ASCT (HDM/ASCT) samt händelser från underhållsbehandlingsperioden. En andra analys identifierade händelser som inträffade efter att underhållsbehandling satts in. För IFM 2005-02 var biverkningarna endast från underhållsbehandlingsperioden.

Totalt sett observerades neutropeni av grad 4 med högre frekvens i underhållsarmarna med lenalidomid jämfört med underhållsarmarna med placebo i de 2 studierna som utvärderade underhållsbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter som har genomgått ASCT (32,1 % jämfört med 26,7 % [16,1 % jämfört med 1,8 % efter att underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 16,4 % jämfört med 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterade biverkningar av neutropeni som ledde till behandlingsavbrott med lenalidomid rapporterades hos 2,2 % av patienterna i CALGB 100104 respektive 2,4 % av patienterna i IFM 2005-02. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i armarna med underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med armarna med underhållsbehandling med placebo i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02). Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades med en högre frekvens i underhållsarmarna med lenalidomid jämfört med underhållsarmarna med placebo i studier som utvärderade underhållsbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter som har genomgått ASCT (37,5 % jämfört med 30,3 % [17,9 % jämfört med 4,1 % efter att underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 13,0 % jämfört med 2,9 % i IFM 2005-02). Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på blödning, inklusive petekier och näsblod, i synnerhet hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan framkalla blödning (se Blödningsrubbningar i avsnitt 4.8).

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

Neutropeni av grad 4 observerades i lägre frekvens i lenalidomidarmen i kombination med bortezomib och dexametason (RVd) jämfört med Rd-jämförelsearmen (2,7 % jämfört med 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i RVd-armen och Rd-armen (0,0 % jämfört med 0,4 %). Patienterna ska uppmanas att genast rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades med högre frekvenser i RVd-armen jämfört med Rd-jämförelsearmen (17,2 % jämfört med 9,4 %).

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med lågdos dexametason

Neutropeni av grad 4 observerades i mindre utsträckning i lenalidomidarmarna i kombination med dexametason än i referensarmen (8,5 % för patienter i Rd-armen [kontinuerlig behandling] och Rd18-armen [behandling i 18 fyraveckorscykler] jämfört med 15 % i melfalan/prednison/talidomidarmen, se avsnitt 4.8). Episoderna av febril neutropeni av grad 4 var konsekventa med jämförelsearmen (0,6 % för lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter i Rd-armen och Rd18-armen jämfört med 0,7 % i melfalan/prednison/talidomidarmen, se avsnitt 4.8).

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades i mindre utsträckning i Rd- och Rd18-armarna än i jämförelsearmen (8,1 % respektive 11,1 %).

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison

Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison i kliniska prövningar av patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (34,1 % i armen med melfalan, prednison och lenalidomid följt av lenalidomid [MPR+R] och patienter behandlade med melfalam, prednison och lenalidomid följt av placebo [MPR+p], jämfört med 7,8 % hos MPp+p-behandlade patienter; se avsnitt 4.8). Mindre vanligt förekommande episoder med febril neutropeni av grad 4 observerades (1,7 % hos MPR+R/MPR+p-behandlade patienter, jämfört med 0,0 % hos MPp+p-behandlade patienter; se avsnitt 4.8).

Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison hos patienter med multipelt myelom är associerad med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 och 4 (40,4 % hos MPR+R/MPR+p-behandlade patienter, jämfört med 13,7 % hos MPp+p-behandlade patienter; se avsnitt 4.8).

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

Kombinationen av lenalidomid och dexametason hos patienter med multipelt myelom som fått minst en tidigare behandlingsregim är associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (5,1 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 0,6 % hos placebo-/dexametasonbehandlade patienter; se avsnitt 4.8). Mindre vanligt förekommande episoder med febril neutropeni av grad 4 observerades (0,6 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 0,0 % hos placebo -/dexametasonbehandlade patienter; se avsnitt 4.8).

Kombinationen av lenalidomid och dexametason hos patienter med multipelt myelom är associerad med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 och 4
(9,9 % respektive 1,4 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 2,3 % respektive 0,0 % hos placebo-/dexametasonbehandlade patienter; se avsnitt 4.8).

- Myelodysplastiskt syndrom

Lenalidomidbehandling av patienter med myelodysplastiskt syndrom associeras med en högre incidens av neutropeni och trombocytopeni av grad 3 och 4 jämfört med patienter som får placebo (se avsnitt 4.8).

- Mantelcellslymfom

Lenalidomidbehandling av patienter med mantelcellslymfom associeras med en högre incidens av neutropeni av grad 3 och 4 jämfört med patienter i kontrollarmen (se avsnitt 4.8).

- Follikulärt lymfom

Kombinationen av lenalidomid och rituximab hos patienter med follikulärt lymfom associeras med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 jämfört med hos patienter i placebo/rituximabarmen. Febril neutropeni och trombocytopeni grad 3 eller 4 var vanligare i lenalidomid/rituximabarmen (se avsnitt 4.8).

Sköldkörtelrubbningar
Fall av hypotyreoidism och fall av hypertyreoidism har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Övervakning av sköldkörtelfunktionen vid baslinjen och därefter kontinuerligt rekommenderas.

Perifer neuropati
Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid som är känt för att orsaka svår perifer neuropati. Ingen ökning av perifer neutropati observerades med lenalidomid i kombination med dexametason, eller melfalan och prednison, eller lenalidomid som monoterapi, eller långtidsanvändning av lenalidomid som behandling av nydiagnostiserat multipelt myelom.

Kombinationen av lenalidomid och intravenöst administrerat bortezomib och dexametason till patienter med multipelt myelom är förknippad med högre frekvens av perifer neuropati. Frekvensen var lägre när bortezomib administrerades subkutant. För ytterligare information, se avsnitt 4.8 och produktresumén för bortezomib.

”Tumour Flare Reaction” (TFR) och tumörlyssyndrom (TLS)
Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. Fall av TLS och inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”), inklusive dödsfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). De patienter som löper risk att utveckla TLS och TFR är de med stor tumörbörda före behandlingen. Försiktighet ska iakttas när lenalidomid introduceras hos dessa patienter. Dessa patienter ska övervakas noga, särskilt under den första cykeln eller vid dosökning, och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

- Mantelcellslymfom

Noggrann övervakning och utvärdering med avseende på TFR rekommenderas. Patienter med högt MIPI (Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index) vid diagnostidpunkten eller bulkig sjukdom (minst en lesion vars största diameter är ≥ 7 cm) vid baslinjen kan löpa risk att få TFR. TFR kan likna sjukdomsprogression. De patienter i studierna MCL-002 och MCL-001 som utvecklade TFR av grad 1 och 2 behandlades med kortikosteroider, NSAID och/eller narkotiska analgetika för sina TFR-symtom. Beslutet att vidta terapeutiska åtgärder mot TFR ska fattas efter noggrann klinisk utvärdering av den enskilda patienten (se avsnitt 4.2 och 4.8).

- Follikulärt lymfom

Noggrann övervakning och utvärdering med avseende på TFR rekommenderas. TFR kan likna sjukdomsprogression. De patienter som utvecklade TFR av grad 1 eller 2 behandlades med kortikosteroider, NSAID och/eller narkotiska analgetika för sina TFR-symtom. Beslutet att vidta terapeutiska åtgärder mot TFR ska fattas efter noggrann klinisk utvärdering av den enskilda patienten (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Noggrann övervakning och utredning avseende TLS rekommenderas. Patienterna ska vara väl hydrerade och erhålla TLS-profylax. Dessutom ska kemisk blodanalys utföras varje vecka under den första cykeln, eller längre tid om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Tumörbörda

- Mantelcellslymfom

Lenalidomid rekommenderas inte för behandling av patienter med stor tumörbörda om andra behandlingsalternativ finns tillgängliga.

Tidig död
I studien MCL-002 sågs totalt sett en ökning av tidig (inom 20 veckor) död. Patienter med stor tumörbörda vid baslinjen har en ökad risk för tidig död; 16/81 (20 %) tidig död i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) tidig död i kontrollarmen. Inom 52 veckor var motsvarande siffror 32/81 (40 %) respektive 6/28 (21 %) (se avsnitt 5.1).

Biverkningar
I studien MCL-002, under behandlingscykel 1, avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkningar,
7/11 (64 %).
Patienter med stor tumörbörda bör därför övervakas noga vad gäller biverkningar (se avsnitt 4.8), däribland tecken på smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR). Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar för TFR. Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner
Fall av allergiska reaktioner, inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra kutana reaktioner, däribland SJS, TEN och DRESS, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid (se avsnitt 4.8). Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, exfoliativt eller bullöst hudutslag, eller om SJS, TEN eller DRESS misstänks, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll i, eller utsättning av behandlingen med lenalidomid ska övervägas vid andra typer av hudreaktioner beroende på deras svårighetsgrad. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter med anamnes på svåra utslag i samband med talidomidbehandling ska inte behandlas med lenalidomid.

Laktosintolerans
Revlimid kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Nya primära maligniteter

En ökning av nya primära maligniteter (Second Primary Malignancies – SPM) har observerats i kliniska prövningar på tidigare behandlade myelompatienter som fått lenalidomid/dexametason (3,98 per 100 personår) jämfört med kontroller (1,38 per 100 personår). Icke-invasiva SPM består av basalcells- eller skivepitelcancer. Största delen av invasiva SPM var solida tumörer.

I kliniska prövningar på patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte var lämpade för transplantation observerades en 4,9-faldig ökning av incidensen av hematologiska SPM (fall av AML [akut myeloisk leukemi], MDS [myelodysplastiskt syndrom]) hos patienter som fick lenalidomid i kombination med melfalan och prednison till progression (1,75 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison (0,36 per 100 personår).

En 2,12-faldig ökning i incidens av SPM med solid tumör har observerats hos patienter som får lenalidomid (9 cykler) i kombination med melfalan and prednison (1,57 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison
(0,74 per 100 personår).

Hos patienter som fick lenalidomid i kombination med dexametason till progression eller under 18 månader var incidensen av hematologiska SPM (0,16 per 100 personår) inte förhöjd jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison (0,79 per 100 personår).

En 1,3-faldig ökning av incidensen av SPM med solid tumör har observerat hos patienter som får lenalidomid i kombination med dexametason till progression eller under 18 månader (1,58 per 100 personår) jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison (1,19 per 100 personår).

Hos nydiagnostiserade patienter med multipelt myelom som fick lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason var incidensen av hematologiska SPM 0,00-0,16 per 100 personår och incidensen av SPM av typen solid tumör var 0,21-1,04 per 100 personår.

Den förhöjda risken för nya primära maligniteter kopplat till lenalidomid är även relevant i samband med NDMM efter stamcellstransplantation. Även om denna risk ännu inte är fullständigt utredd bör den tas med i beräkningen när man överväger att använda och använder Revlimid i denna situation.

Incidensen av hematologiska maligniteter, i synnerhet AML, MDS och B-cellsmaligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) var 1,31 per 100 personår för lenalidomidarmarna och 0,58 per 100 personår för placeboarmarna (1,02 per
100 personår för patienter som exponerats för lenalidomid efter ASCT och
0,60 per 100 personår för patienter som inte exponerats för lenalidomid efter ASCT). Incidensen för SPM med solid tumör var 1,36 per 100 personår för lenalidomidarmarna och 1,05 per 100 personår för placeboarmarna
(1,26 per 100 personår för patienter som exponerats för lenalidomid efter ASCT och 0,60 per 100 personår för patienter som inte exponerats för lenalidomid efter ASCT).

Risken för uppkomst av hematologiska SPM måste beaktas innan behandling med lenalidomid inleds, antingen i kombination med melfalan eller omedelbart efter högdos melfalan och ASCT. Både före och under behandlingen bör läkare, med hjälp av sedvanlig cancerscreening, noga utvärdera patienter avseende förekomst av SPM. Adekvat behandling ska sättas in vid behov.

Progression till akut myeloisk leukemi vid MDS med låg och intermediär-1-risk

- Karyotyp

Baslinjevariabler inklusive komplex cytogenetik associeras med progression till AML hos patienter som är transfusionsberoende och har en del (5q)-avvikelse. I en kombinerad analys av två kliniska prövningar av lenalidomid på patienter med myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, hade patienter med en komplex cytogenetik den högsta beräknade 2-åriga kumulativa risken för progression till AML (38,6 %). Den beräknade 2-åriga progressionsfrekvensen till AML hos patienter med en isolerad del (5q)-avvikelse var 13,8 %, jämfört med 17,3 % för patienter med del (5q) och ytterligare en cytogenetisk avvikelse.

Till följd av detta är nytta-riskkvoten för lenalidomid okänd när MDS associeras med del (5q) och komplex cytogenetik.

- TP53-status

En mutation av TP53 förekommer hos 20 till 25 % av patienter med MDS-del (5q) med lägre risk och förknippas med en högre risk för progression till akut myeloisk leukemi (AML). I en post-hoc-analys av en klinisk prövning av lenalidomid vid myelodysplastiska syndrom med låg risk eller intermediär-1-risk (MDS-004) var den beräknade frekvensen av progression till AML efter 2 år 27,5 % hos patienter med IHC-p53-positivitet (1 % brytnivå för kraftig nukleär färgning, med användning av immunohistologiska bedömning av p53-protein som ett surrogat för TP53-mutationsstatus) och 3,6 % hos patienter med IHC-p53-negativitet (p=0,0038) (se avsnitt 4.8).

Progression till andra maligniteter vid mantelcellslymfom
Vid mantelcellslymfom är AML, B-cellsmaligniteter och icke-melanom hudcancer identifierade risker.

Nya primära maligniteter vid follikulärt lymfom
I en studie av recidiverat/refraktärt iNHL som inkluderade patienter med follikulärt lymfom sågs ingen ökad risk för nya primära maligniteter (SPM) i lenalidomid/rituximabarmen jämfört med i placebo/rituximabarmen. Incidensen av hematologiska SPM i form av AML var 0,29 per 100 personår i lenalidomid/rituximabarmen jämfört med 0,29 per 100 personår hos patienterna som fick placebo/rituximab. Incidensen av hematologiska plus solida SPM (undantaget icke-melanom hudcancer) var 0,87 per 100 personår i lenalidomid/rituximabarmen jämfört med 1,17 per 100 personår hos patienterna som fick placebo/rituximab, vid en medianuppföljningstid på 30,59 månader (intervall 0,6 till 50,9 månader).

Icke-melanom hudcancer är en identifierad risk som omfattar skivepitelcancer i huden samt basalcellskarcinom.

Läkarna ska övervaka patienterna avseende utveckling av SPM. Såväl den potentiella nyttan med lenalidomid och risken för SPM ska beaktas när behandling med lenalidomid övervägs.

Leversjukdomar
Leversvikt, inklusive dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid i kombinationsbehandling: akut leversvikt, toxisk hepatit, cytolytisk hepatit, kolestatisk hepatit och blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit har rapporterats. Mekanismerna för allvarlig läkemedelsinducerad hepatotoxicitet är fortfarande okända, även om befintlig viral leversjukdom, förhöjda utgångsvärden för leverenzymer och eventuellt antibiotikabehandling kan utgöra riskfaktorer.

Onormala leverfunktionsvärden var vanligt förekommande. Dessa gav i allmänhet inga symtom och gick tillbaka efter dosavbrott. När parametrarna har återgått till utgångsvärdet kan behandling med en lägre dos övervägas.

Lenalidomid utsöndras av njurarna. Det är viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika plasmanivåer som kan öka risken för fler hematologiska biverkningar eller hepatotoxicitet. Övervakning av leverfunktionen rekommenderas, särskilt när det har funnits eller finns en virusinfektion i levern eller när lenalidomid kombineras med läkemedel som har konstaterats vara associerade med leverdysfunktion.

Infektion med eller utan neutropeni
Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. En högre frekvens av infektioner observerades med lenalidomid i kombination med dexametason än med MPT i patienter med NDMM som inte är lämpade för transplantation, och med lenalidomid underhållsbehandling jämfört med placebo i patienter med NDMM som hade genomgått ASCT. Infektioner av grad ≥ 3 förekom i samband med neutropeni hos mindre än en tredjedel av patienterna. Patienter med kända riskfaktorer för infektioner bör monitoreras noga. Alla patienter ska uppmanas att genast söka läkare vid första tecken på infektion (t.ex. hosta, feber etc.) så att tidig behandling kan sättas in för att minska svårighetsgraden.

Viral reaktivering
Fall av viral reaktivering har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, inklusive allvarliga fall av reaktivering av herpes zoster eller hepatit B-virus (HBV).

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

Några av fallen av reaktivering av herpes zoster resulterade i disseminerad herpes zoster, meningit orsakad av herpes zoster eller oftalmisk herpes zoster som krävde ett tillfälligt avbrott eller permanent utsättning av behandlingen med lenalidomid och adekvat antiviral behandling.

Reaktivering av hepatit B har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som fått lenalidomid som tidigare infekterats med hepatit B-virus. En del av dessa fall har progredierat till akut leversvikt som lett till avbrytande av lenalidomid och adekvat antiviral behandling. Hepatit B-virusstatus ska fastställas innan behandling med lenalidomid inleds. För patienter som får ett positivt testresultat för HBV-infektion rekommenderas konsultation med en läkare med expertis inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttas när lenalidomid används till patienter som tidigare infekterats med HBV, inklusive patienter som är anti-HBc-positiva men HBsAg-negativa. Dessa patienter ska följas noggrant med avseende på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati
Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dödliga fall, har rapporterats med lenalidomid. PML rapporterades efter flera månader upp till flera år efter påbörjad behandling med lenalidomid. Fallen har vanligen rapporterats hos patienter som samtidigt tar dexametason eller som tidigare behandlats med annan immunsuppressiv kemoterapi. Läkaren ska övervaka patienten med jämna mellanrum och överväga PML som differentialdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen, eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan, samt analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. En negativ JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas.

Om PML misstänks måste behandlingen skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent.

Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom
Det fanns en högre frekvens av intolerans (biverkningar av grad 3 eller 4, allvarliga biverkningar, utsättning) hos patienter med en ålder > 75 år, ISS-stadium III, ECOG PS ≥ 2 eller CLcr < 60 ml/min när lenalidomid gavs i kombination. Patienterna bör utvärderas noga med avseende på hur de tolererar lenalidomid i kombination, med hänsyn till ålder, ISS fas III, ECOG PS ≥2 eller CLcr < 60 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Katarakt
Katarakt har rapporterats med högre frekvens hos patienter som får lenalidomid i kombination med dexametason, i synnerhet vid längre tids användning. Regelbundna kontroller av synförmågan rekommenderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Erytropoetiska medel, eller andra medel som kan öka risken för trombos, t.ex. hormonersättningsterapi, ska användas med försiktighet hos patienter med multipelt myelom som får lenalidomid och dexametason (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Orala preventivmedel
Inga interaktionsstudier har gjorts med orala preventivmedel. Lenalidomid är inte en enzyminducerare. I en *in vitro*-studie med humana hepatocyter inducerades inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4/5 av lenalidomid vid olika testade koncentrationer. Om lenalidomid ges ensamt, förväntas därför inte induktion som leder till minskad effekt av läkemedel, däribland hormonella preventivmedel. Emellertid är dexametason en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 och påverkar sannolikt också andra enzymer och transportproteiner. Det kan inte uteslutas att effekten av orala preventivmedel försvagas under behandling. Effektiva åtgärder för att undvika graviditet måste vidtagas (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin
Samtidig administrering av upprepade doser om 10 mg lenalidomid hade ingen effekt på farmakokinetiken för engångsdoser av R- och S-warfarin. Samtidig administrering av en engångsdos warfarin om 25 mg hade ingen effekt på lenalidomids farmakokinetik.
Det är emellertid inte känt om interaktion förekommer under klinisk användning (samtidig behandling med dexametason). Dexametason är en svag till måttlig enzyminducerare och dess effekt på warfarin är okänd. Noggrann övervakning av warfarinkoncentrationen rekommenderas under behandlingen.

Digoxin
Samtidig administrering av en engångsdos digoxin (0,5 mg) och lenalidomid 10 mg en gång dagligen ledde till att digoxinexponeringen i plasma ökade med 14 % med ett 90 % konfidensintervall [0,52 – 28,2 %]. Det är inte känt om effekten kommer att vara annorlunda i kliniskt bruk (högre lenalidomiddoser och samtidig behandling med dexametason). Kontroll av digoxinkoncentrationen rekommenderas därför under behandling med lenalidomid.

Statiner
När statiner administreras med lenalidomid finns det en ökad risk för rabdomyolys. Denna risk kan helt enkelt vara additiv. Det krävs en intensifierad klinisk och laboratoriemässig övervakning, särskilt under de första behandlingsveckorna.

Dexametason

Samtidig administrering av engångsdos eller upprepade doser av dexametason (40 mg en gång dagligen) har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för upprepade doser av lenalidomid (25 mg en gång dagligen).

Interaktioner med hämmare av P-glykoprotein (P-gp)
In vitro är lenalidomid ett substrat av P-gp, men det är inte en P-gp-hämmare. Samtidig administrering av upprepade doser av den starka P-gp-hämmaren kinidin (600 mg, två gånger dagligen) eller den måttligt starka P-gp-hämmaren/substratet temsirolimus (25 mg) har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetik en för lenalidomid (25 mg). Samtidig administrering av lenalidomid förändrar inte farmakokinetiken för temsirolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av den teratogena potentialen måste lenalidomid förskrivas under graviditetspreventionsprogrammet (se avsnitt 4.4), om det inte finns tillförlitliga bevis för att patienten inte är fertil.

Kvinnor i fertil ålder / Preventivmetoder för kvinnor och män
Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod. Om en kvinna som behandlas med lenalidomid blir gravid, måste behandlingen stoppas och patienten remitteras till en läkare med specialkunskaper eller erfarenheter av teratologi för utvärdering och rådgivning. Om en partner till en manlig patient som tar lenalidomid blir gravid, rekommenderas det att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare med specialkunskaper eller erfarenheter av teratologi för utvärdering och rådgivning.

Lenalidomid förekommer i human sädesvätska i extremt låga nivåer under behandling och är omöjligt att spåra i human sädesvätska 3 dagar efter utsättning av substansen hos friska individer (se avsnitt 5.2). Som ett försiktighetsmått, och med tanke på särskilda grupper med förlängd elimineringstid, t.ex. nedsatt njurfunktion, måste alla manliga patienter som tar lenalidomid använda kondom under hela behandlingstiden, under doseringsavbrott och i 1 vecka efter behandlingens slut om de har en gravid eller fertil partner som inte använder en preventivmetod.

Graviditet
Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador.

Hos apor framkallade lenalidomid missbildningar som liknar dem som beskrivs för talidomid (se avsnitt 5.3). Därför förväntas en teratogen effekt av lenalidomid och lenalidomid är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning
Det är inte känt om lenalidomid utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med lenalidomid.

Fertilitet
Vid en fertilitetsstudie på råttor med lenalidomiddoser om upp till 500 mg/kg (cirka 200 till 500 gånger de humana doserna om 25 mg respektive 10 mg, baserat på kroppsyta) uppvisades ingen effekt på fertilitet och ingen parental toxicitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lenalidomid har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, yrsel, somnolens, vertigo och dimsyn har rapporterats vid användning av lenalidomid. Därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som har genomgått ASCT som behandlas med lenalidomid underhållsbehandling

Biverkningarna från CALGB 100104 har fastställts med försiktighet. Biverkningarna som beskrivs i tabell 1 inkluderade händelser rapporterade efter HDM/ASCT samt händelser från underhållsbehandlingsperioden. En andra analys som identifierade händelser som inträffade efter att underhållsbehandling sattes in tyder på att frekvenserna som beskrivs i tabell 1 kan vara högre än de som faktiskt observerades under underhållsbehandlingsperioden. I IFM 2005-02 var biverkningarna endast från underhållsbehandlingsperioden.

De allvarliga biverkningar som observerades oftare (≥ 5 %) med lenalidomid underhållsbehandling än placebo var:

- Pneumoni (10,6 %; kombinerad term) från IFM 2005-02
- Lunginfektion (9,4 % [9,4 % efter att underhållsbehandling sattes in]) från CALGB 100104

De biverkningar i IFM 2005-02-studien som observerades oftare med lenalidomid underhållsbehandling än placebo var neutropeni (60,8 %), bronkit (47,4 %), diarré (38,9 %), nasofaryngit (34,8 %), muskelspasmer (33,4 %), leukopeni (31,7 %), asteni (29,7 %), hosta (27,3 %), trombocytopeni (23,5 %), gastroenterit (22,5 %) och pyrexi (20,5 %).

De biverkningar i CALGB 100104-studien som observerades oftare med lenalidomid underhållsbehandling än placebo var neutropeni (79,0 % [71,9 % efter att underhållsbehandling sattes in]), trombocytopeni (72,3 % [61,6 %]), diarré
(54,5 % [46,4 %]), hudutslag (31,7 % [25,0 %]), övre luftvägsinfektion (26,8 % [26,8 %]), trötthet (22,8 % [17,9 %]), leukopeni (22,8 % [18,8 %]) och anemi (21,0 % [13,8 %]).

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpliga för transplantation som får lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

I SWOG S0777-studien var de allvarliga biverkningar (SAE) som observerades mer frekvent (≥ 5 %) med lenalidomid i kombination med intravenöst administrerat bortezomib och dexametason än med lenalidomid i kombination med dexametason:

- hypotoni (6,5 %), lunginfektion (5,7 %), dehydrering (5,0 %).

De biverkningar som observerades mer frekvent med lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason än med lenalidomid i kombination med dexametason var: trötthet (73,7 %), perifer neuropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), förstoppning (56,1 %) och hypokalcemi (50,0 %).

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med lågdos dexametason

De allvarliga biverkningar som observerades oftare (≥ 5 %) med lenalidomid i kombination med lågdos dexametason (Rd och Rd18) än med melfalan, prednison och talidomid (MPT) var:

- Pneumoni (9,8 %)

- Njursvikt (inklusive akut) (6,3 %)

De biverkningar som observerades oftare med Rd eller Rd18 än med MPT var: diarré (45,5 %), trötthet (32,8 %), ryggsmärta (32,0 %), asteni (28,2 %), sömnlöshet (27,6 %), hudutslag (24,3 %), minskad aptit (23,1 %), hosta (22,7 %), pyrexi (21,4 %) och muskelspasmer (20,5 %).

Patienter som inte är lämpade för transplantation med nydiagnostiserat multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison
De allvarliga biverkningar som observerades mer frekvent (≥ 5 %) med melfalan, prednison och lenalidomid följt av underhållsbehandling med lenalidomid (MPR+R) eller melfalan, prednison och lenalidomid följt av placebo (MPR+p) än med melfalan, prednison och placebo följt av placebo (MPp+p) var:

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

De biverkningar som observerades oftare med MPR+R eller MPR+p än med MPp+p var: neutropeni (83,3 %), anemi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni
(38,8 %), förstoppning (34,0 %), diarré (33,3 %), hudutslag (28,9 %), pyrexi (27,0 %), perifert ödem (25,0 %), hosta (24,0 %), minskad aptit (23,7 %) och asteni (22,0 %).

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim
I två placebokontrollerade fas 3-studier exponerades 353 patienter med multipelt myelom för kombinationen lenalidomid/dexametason och 351 för kombinationen placebo/dexametason. De allvarligaste biverkningarna som observerades oftare med lenalidomid/dexametason än med placebo/dexametasonkombinationen var:

- Venös tromboembolism (djup ventrombos, lungembolism) (se avsnitt 4.4)
- Neutropeni av grad 4 (se avsnitt 4.4)

De observerade biverkningar som inträffade oftare vid behandling av multipelt myelom med lenalidomid och dexametason än med placebo och dexametason i poolade kliniska prövningar (MM-009 och MM-010) var trötthet (43,9 %), neutropeni (42,2 %), förstoppning (40,5 %), diarré (38,5 %), muskelkramp (33,4 %), anemi
(31,4 %), trombocytopeni (21,5 %) och hudutslag (21,2 %).

Myelodysplastiskt syndrom
Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid hos patienter med myelodysplastiskt syndrom baseras på data från totalt 286 patienter från en fas 2-studie och en fas 3-studie (se avsnitt 5.1). I fas 2 fick alla de 148 patienterna lenalidomidbehandling.
I fas 3-studien fick 69 patienter lenalidomid 5 mg, 69 patienter fick lenalidomid
10 mg och 67 patienter fick placebo under studiens dubbelblinda fas.

De flesta biverkningarna tenderade att uppkomma under de första 16 veckorna av behandlingen med lenalidomid.

Allvarliga biverkningar innefattar:

- Venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli) (se avsnitt 4.4)
- Grad 3 eller 4 av neutropeni, febril neutropeni och grad 3 eller 4 av trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

De oftast observerade biverkningarna vilka uppkom mer frekvent i lenalidomidgrupperna jämfört med kontrollarmen i fas 3-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %),

förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper
(16,7 %).

Mantelcellslymfom
Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid hos patienter med mantelcellslymfom baseras på data från 254 patienter från en randomiserad, kontrollerad fas 2-studie, MCL-002 (se avsnitt 5.1).
Dessutom har biverkningar från en stödjande studie, MCL-001, inkluderats i tabell 3.

De allvarliga biverkningar som observerades oftare i studien MCL-002 (med en skillnad på minst 2 procentenheter) i lenalidomidarmen jämfört med kontrollarmen var:

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

De vanligaste observerade biverkningarna som förekom oftare i lenalidomidarmen jämfört med kontrollarmen i studien MCL-002 var neutropeni (50,9 %), anemi
(28,7 %), diarré (22,8 %), trötthet (21,0 %), förstoppning (17,4 %), pyrexi (16,8 %) och hudutslag (inklusive allergisk dermatit) (16,2 %).

I studien MCL-002 sågs totalt sett en ökning av tidig (inom 20 veckor) död. Patienter med stor tumörbörda vid baslinjen har en ökad risk för tidig död; 16/81 (20 %) tidig död i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) tidig död i kontrollarmen. Inom 52 veckor var motsvarande siffror 32/81 (40 %) respektive 6/28 (21 %) (se avsnitt 5.1).
Under behandlingscykel 1 avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkning ar, 7/11 (64 %).
Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Follikulärt lymfom
Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid i kombination med rituximab hos patienter med tidigare behandlat follikulärt lymfom, baseras på data från 294 patienter i en randomiserad, kontrollerad fas 3-studie, NHL-007. Dessutom har biverkningar från en stödjande studie, NHL-008, inkluderats i tabell 5.

De allvarliga biverkningar som observerades oftast (med en skillnad på minst 1 procentenhet) i studie NHL-007 i lenalidomid/rituximabarmen jämfört med i placebo/rituximabarmen var:

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

I studien NHL-007 var de biverkningar som observerades oftare i lenalidomid/rituximabarmen än i placebo/rituximabarmen (med en skillnad på minst 2 % mellan armarna) neutropeni (58,2 %), diarré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), förstoppning (21,9 %), hosta (21,9 %) och trötthet (21,9 %).

Tabell över biverkningar
De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med lenalidomid listas nedan efter organsystemklass och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, <

1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar har inkluderats under relevant kategori i tabellen nedan enligt den högsta frekvens som observerats i någon av de huvudsakliga kliniska prövningarna.

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid MM

Följande tabell är sammanställd från data som samlats in under studier av NDMM hos patienter som genomgått ASCT som behandlas med lenalidomid underhållsbehandling. Data har inte justerats för den längre behandlingslängden i de lenalidomid-innehållande armarna som fortsatte fram till sjukdomsprogression jämfört med placeboarmarna i de viktigaste studierna av multipelt myelom (se avsnitt 5.1).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier hos patienter med multipelt myelom och som behandlats med lenalidomid underhållsbehandling

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/ frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Pneumoni[þ,a], övre luftvägsinfektion, neutropen infektion, bronkit[þ], influensa[þ], gastroenterit[þ], sinuit, nasofaryngit, rinit Vanliga Infektion[þ], urinvägsinfektion[þ,*], nedre luftvägsinfektion, lunginfektion[þ]	Mycket vanliga Pneumoni[þ, a], neutropen infektion Vanliga Sepsis[þ, b], bakteriemi, lunginfektion[þ], bakteriell nedre luftvägsinfektion, bronkit[þ], influensa[þ], gastroenterit[þ], herpes zoster[þ], infektion[þ]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga Myelodysplastiskt syndrom[þ,*]	
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Neutropeni^[,þ], febril neutropeni^[,þ], trombocytopeni^[,þ], anemi, leukopeni[þ], lymfopeni	Mycket vanliga Neutropeni^[,þ], febril neutropeni^[,þ], trombocytopeni^[,þ], anemi, leukopeni[þ], lymfopeni Vanliga Pancytopeni[þ]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Hypokalemi	Vanliga Hypokalemi, dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Parestesi Vanliga Perifer neuropati[c]	Vanliga Huvudvärk
Blodkärl	Vanliga	Vanliga

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/ frekvens
	Lungemboli[þ]*	Djup ventrombos^,[þ,d]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga Hosta Vanliga Dyspné[þ], rinorré	Vanliga Dyspné[þ]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående Vanliga Kräkning, smärta i övre delen av buken	Vanliga Diarré, kräkning, illamående
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Onormala leverfunktionsvärden	Vanliga Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Hudutslag, torr hud	Vanliga Hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmser Vanliga Myalgi, muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet, asteni, pyrexi	Vanliga Trötthet, asteni

[þ] Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som har genomgått ASCT

[*] Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

[a] ”Pneumoni” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: bronkopneumoni, lobär pneumoni, Pneumocystis jiroveci pneumoni, pneumoni, Klebsiella pneumoniae, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom, pneumonit

[b] ”Sepsis” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: bakteriell sepsis, sepsis orsakad av pneumokocker, septisk chock, sepsis orsakad av stafylokocker

[c] ”Perifer neuropati” kombinerad biverkningsterm som omfattar följande preferentiella termer (PT): perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati

[d] ”Djup ventrombos” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: djup ventrombos, trombos, ventrombos

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

Följande tabell är sammanställd från data som samlats in under studier av multipelt myelom med kombinationsbehandling. Data har inte justerats för den längre behandlingslängden i de lenalidomid-innehållande armarna som fortsatte fram till sjukdomsprogression i förhållande till jämförelsearmarna i de viktigaste studierna av multipelt myelom (se avsnitt 5.1).

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier hos patienter med multipelt myelom och som behandlats med lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason, dexametason eller melfalan och prednison

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Pneumoni[þ,þþ], övre luftvägsinfektion[þ], bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ], nasofaryngit, faryngit, bronkit[þ], rinit Vanliga Sepsis[þ,þþ], lunginfektion [þþ], urinvägsinfektion[þþ], sinuit[þ]	Vanliga Pneumoni[þ,þþ], bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ], cellulit[þ], sepsis[þ,þþ], lunginfektion[þþ], bronkit[þ], luftvägsinfektion[þþ], urinvägsinfektion[þþ], infektiös enterokolit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Mindre vanliga Basalcellskarcinom[^,þ], skivepitelcancer[^,þ,*]	Vanliga Akut myeloisk leukemi[þ], myelodysplastiskt syndrom[þ], skivepitelcancer i huden[^,þ,**] Ovanliga Akut leukemi av T-cellstyp[þ], basalcellskarcinom[^,þ], , tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Neutropeni[^,þ,þþ], trombocytopeni[^,þ,þþ], anemi[þ], blödningsrubbning[^], leukopeni, lymfopeni Vanliga Febril neutropeni[^,þ], pancytopeni[þ] Mindre vanliga Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	Mycket vanliga Neutropeni[^,þ,þþ], trombocytopeni[^,þ,þþ], anemi[þ], leukopeni, lymfopeni Vanliga Febril neutropeni[^,þ], pancytopeni[þ], hemolytisk anemi Mindre vanliga Hyperkoagulation, koagulopati
Immunsystemet	Mindre vanliga Överkänslighet[^]	
Endokrina systemet	Vanliga Hypotyreoidism	
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Vanliga

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Hypokalemi[þ,þþ], hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi[þ], hyponatremi[þ], dehydrering[þþ], minskad aptit, viktminskning Vanliga Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalcemi[+]	Hypokalemi[þ,þþ], hyperglykemi, hypokalcemi[þ], diabetes mellitus[þ], hypofosfatemi, hyponatremi[þ], hyperurikemi, gikt, dehydrering[þþ], nedsatt aptit[þþ], viktminskning
Psykiska störningar	Mycket vanliga Depression, sömnlöshet Mindre vanliga Nedsatt libido	Vanliga Depression, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Perifer neuropati[þþ], parestesi, yrsel[þþ], tremor, dysgeusi, huvudvärk Vanliga Ataxi, nedsatt balans, synkope[þþ], neuralgi, dysestesi	Mycket vanliga Perifer neuropati[þþ] Vanliga Cerebrovaskulär händelse[þ], yrsel[þþ], synkope[þþ], neuralgi Mindre vanliga Intrakraniell blödning^, transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi
Ögon	Mycket vanliga Katarakt, dimsyn Vanliga Nedsatt synskärpa	Vanliga Katarakt Mindre vanliga Blindhet
Öron och balansorgan	Vanliga Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus	
Hjärtat	Vanliga Förmaksflimmer[þ,þþ], bradykardi Mindre vanliga Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole	Vanliga Hjärtinfarkt (inklusive akut)^,[þ], förmaksflimmer[þ,þþ], kronisk hjärtsvikt[þ], takykardi, hjärtsvikt[þ,þþ], myokardischemi[þ]
Blodkärl	Mycket vanliga Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^,[þ,þþ], hypotoni[þþ] Vanliga Hypertoni, ekkymos^	Mycket vanliga Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^,[þþþ] Vanliga Vaskulit, hypotoni[þþ], hypertoni Mindre vanliga

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
		Ischemi, perifer ischemi, Intrakrani ell venös sinustrombos
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné[þ,þþ], näsblod^, hosta Vanliga Dysfoni	Vanliga Andnöd[þ], dyspné[þ,þþ], pleuritsmärta[þþ], hypoxi[þþ]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré[þ,þþ], förstoppning[þ], buksmärta[þþ], illamående, kräkning[þþ], dyspepsi, muntorrhet, stomatit Vanliga Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)^ [,þþ], dysfagi Mindre vanliga Kolit, blindtarmsinflammation	Vanliga Blödning i mag-tarmkanalen^[,þ,þþ], obstruktion i tunntarmen[þþ], diarré[þ,þ], förstoppning[þ], buksmärta[þþ], illamående, kräkning[þþ]
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT Vanliga Hepatocellulär skada[þþ], onormala leverfunktionsvärden[þ], hyperbilirubinemi Mindre vanliga Leversvikt^	Vanliga Gallstas[þ], levertoxicitet, hepatocellulär skada[þþ], förhöjt ALAT, onormala leverfunktionsvärden[þ] Mindre vanliga Leversvikt^
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Hudutslag[þþ], klåda Vanliga Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem Mindre vanliga Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[þþ], missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion	Vanliga Hudutslag[þþ] Mindre vanliga Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[þþ]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelsvaghet[þþ], muskelkramp, skelettsmärtor[þ], smärta och obehag i muskuloskeletala	Vanliga

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta[þ,þþ]), smärta i extremitet, myalgi, artralgi[þ] Vanliga Ledsvullnad	Muskelsvaghet[þþ], skelettsmärtor[þ], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta[þ,þþ]) Mindre vanliga Ledsvullnad
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga Njursvikt (inklusive akut)[þ ,þþ] Vanliga Hematuri^, urinretention, urininkontinens Mindre vanliga Förvärvat Fanconis syndrom	Mindre vanliga Renal tubulär nekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga Erektil dysfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet[þ,þþ], ödem (inklusive perifert ödem), pyrexi[þ,þþ], asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexi, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet) Vanliga Bröstsmärta[,þþ], letargi	Mycket vanliga Trötthet[þ,þþ] Vanliga Perifert ödem, pyrexi[þ,þþ], asteni
Undersökningar	Mycket vanliga Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet Vanliga Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga Fall, kontusion^	

[þþ] Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som hade fått lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

^Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

[þ] Biverkningar som har rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason, eller med melfalan och prednison

+ Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

* Skivepitelcancer rapporterades i kliniska prövningar av tidigare behandlade myelompatienter med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner

** Skivepitelcancer i huden rapporterades i en klinisk prövning av patienter som nydiagnostiserats med myelom med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner

Tabellsammanfattning från monoterapi

Följande tabeller har tagits fram från de data som samlades in under huvudstudierna i monoterapi för myelodysplastiska syndrom och mantelcellslymfom.

Tabell 3. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier av patienter med myelodysplastiska syndrom som behandlas med lenalidomid#

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ]	Mycket vanliga Pneumoni[þ] Vanliga Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ], bronkit
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni[^,þ], neutropeni[^,þ], anemi[þ], leukopeni	Mycket vanliga Trombocytopeni[^,þ], neutropeni[^,þ], anemi[þ], leukopeni Vanliga Febril neutropeni[^,þ]
Endokrina systemet	Mycket vanliga Hypotyreoidism	
Metabolism och Nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit Vanliga Järnöverskott, minskad vikt	Vanliga Hyperglykemi[þ], minskad aptit
Psykiska störningar		Vanliga Förändrad sinnesstämning[þ,~]
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Yrsel, huvudvärk Vanliga Parestesi	
Hjärtat		Vanliga Akut hjärtinfarkt[^,þ], förmaksflimmer[þ], hjärtsvikt[þ]
Blodkärl	Vanliga Hypertoni, hematom	Vanliga Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli[^,þ]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga Näsblod[^]	

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré[þ], buksmärta (inklusive övre), illamående, kräkning, förstoppning Vanliga Muntorrhet, dyspepsi	Vanliga Diarré[þ], illamående, tandvärk
Lever och gallvägar	Vanliga Onormala leverfunktionsvärden	Vanliga Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Utslag, torr hud, pruritus	Vanliga Hudutslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta (inklusive ryggsmärta[þ] och smärtor i extremiteter), artralgi, m yalgi	Vanliga Ryggsmärtor[þ]
Njurar och urinvägar		Vanliga Njursvikt[þ]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexi, hosta, faryngit, m yalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	Vanliga Pyrexi
Skador och förgiftningar och behandlingskomp-likationer		Vanliga Fall

^Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

[þ]Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av myelodysplastiskt syndrom.

~Förändrad sinnesstämning rapporterades som en vanlig allvarlig biverkning i fas 3-studien av myelodysplastiskt syndrom; det rapporterades inte som en biverkning av grad 3 eller 4.
Algoritm som användes för inklusion i produktresumén: Alla biverkningar som fångats upp i fas 3-studiealgoritmen är inkluderade i EU-produktresumén. För dessa läkemedelsbiverkningar gjordes en extra kontroll av frekvensen av läkemedelsbiverkningarna som fångades upp av fas 2-studiealgoritmen och, om frekvensen av läkemedelsbiverkningarna i fas 2-studien var högre än i fas 3-studien, inkluderades händelsen i EU-produktresumén och med den frekvens som förekom i fas 2-studien.
Algoritm som tillämpas för myelodysplastiska syndrom:

- Fas 3-studie av myelodysplastiska syndrom (dubbelblind säkerhetspopulation, skillnaden mellan lenalidomid 5/10 mg och placebo med inledande dosering som sker på minst 2 patienter
  - Alla behandlingsorsakade biverkningar med ≥ 5,0 % av patienterna i lenalidomid och minst 2,0 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
  - Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 med ≥ 1 % av patienterna i lenalidomid och minst 1 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
  - Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar med ≥ 1 % av patienterna i lenalidomid och minst 1 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo

- Fas 2-studien av myelodysplastiskt syndrom

- Alla behandlingsorsakade biverkningar med ≥ 5 % av lenalidomidbehandlade patienter
- Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna
- Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna

Tabell 4. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier av patienter med mantelcellslymfom som behandlas med lenalidomid

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ], nasofaryngit, pneumoni[þ] Vanliga Sinuit	Vanliga Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)[þ], pneumoni[þ]
Neoplasier; benigna, maliga och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga TFR	Vanliga TFR, skivepitelcancer i huden[^,þ], basalcellskarcinom[^,þ]
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Trombocytopeni[^], neutropeni[^,þ], leukopeni[þ], anemi[þ] Vanliga Febril neutropeni[^,þ]	Mycket vanliga Trombocytopeni[^], neutropeni[^,þ], anemi[þ] Vanliga Febril neutropeni[^,þ], leukopeni[þ]
Metabolism och Nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit, minskad vikt, hypokalemi Vanliga Dehydrering[þ]	Vanliga Dehydrering[þ], hyponatremi, hypokalcemi
Psykiska störningar	Vanliga Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Dysgeusi, huvudvärk, perifer neuropati	Vanliga Perifer sensorisk neuropati, letargi
Öron och balansorgan	Vanliga Vertigo	
Hjärtat		Vanliga Hjärtinfarkt (inklusive akut)[^,þ], hjärtsvikt[þ]
Blodkärl	Vanliga	Vanliga

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Hypotoni[þ]	Djup ventrombos[þ], lungemboli[^,þ], hypotoni[þ]
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné[þ]	Vanliga Dyspné[þ]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré[þ], illamående[þ], kräkning[þ], förstoppning Vanliga Buksmärta[þ]	Vanliga Diarré[þ], buksmärta[þ], förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Utslag (inklusive allergisk dermatit), pruritus Vanliga Nattliga svettningar, torr hud	Vanliga Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmer, ryggsmärtor Vanliga Artralgi, extremitetssmärta, muskelsvaghet[þ]	Vanliga Ryggsmärtor, muskelsvaghet[þ], artralgi, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		Vanliga Njursvikt[þ]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet, asteni[þ], perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexi[þ], hosta) Vanliga Frossbrytningar	Vanliga Pyrexi[þ], asteni[þ], trötthet

^Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

[þ]Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av mantelcellslymfom.
Algoritm som användes för mantelcellslymfom:

- Kontrollerad fas 2-studie på mantelcellslymfom
  - Alla behandlingsutlösta biverkningar hos ≥5 % av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst 2 % skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm
  - Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 hos ≥1 % av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst 1,0 % skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm
  - Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar hos ≥1 % av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst 1,0 % skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm

- Enarmad fas 2-studie på mantelcellslymfom
  - Alla behandlingsutlösta biverkningar hos ≥5 % av försökspersonerna

- Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterats hos två eller fler försökspersoner
- Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar som rapporterats hos två eller fler försökspersoner

Tabellsammanfattning för kombinationsbehandling vid FL

Följande tabell har tagits fram från de data som samlades in under huvudstudierna (NHL-007 och NHL-008) där man använde lenalidomid i kombination med rituximab till patienter med follikulärt lymfom.

Tabell 5: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier hos patienter med follikulärt lymfom, som behandlas med lenalidomid i kombination med rituximab

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga Övre luftvägsinfektion Vanliga Pneumoni[þ], influensa, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion	Vanliga Pneumoni[þ], sepsis[þ], lunginfektion, bronkit, gastroenterit, sinuit, urinvägsinfektion, cellulit[þ]
Neoplasier; benigna, maliga och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanliga TFR^ Vanliga Skivepitelcancer i huden[þ,^,+]	Vanliga Basalcellskarcinom^,[þ]
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga Neutropeni^,[þ], anemi[þ], trombocytopeni^, leukopeni[**], lymfopeni[***]	Mycket vanliga Neutropeni^,[þ] Vanliga Anemi[þ], trombocytopeni^, febril neutropeni[þ], pancytopeni, leukopeni[**], lymfopeni[***]
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga Minskad aptit, hypokalemi Vanliga Hypofosfatemi, dehydrering	Vanliga Dehydrering, hyperkalcemi[þ], hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
Psykiska störningar	Vanliga Depression, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Huvudvärk, yrsel Vanliga Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	Vanliga Synkope
Hjärtat	Mindre vanliga Arytmi[þ]	
Blodkärl	Vanliga	Vanliga

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Hypotoni	Lungemboli^,þ, hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné[þ], hosta Vanliga Orofaryngeal smärta, dysfoni	Vanliga Dyspné[þ]
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Buksmärta[þ], diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, dyspepsi Vanliga Övre buksmärta, stomatit, muntorrhet	Vanliga Buksmärta[þ], diarré, förstoppning, stomatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Hudutslag[*], klåda Vanliga Torr hud, nattliga svettningar, erytem	Vanliga Hudutslag[*], klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmer, ryggvärk, artralgi Vanliga Smärta i extremiteter, muskelsvaghet, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta	Vanliga Muskelsvaghet, nacksmärta
Njurar och urinvägar		Vanliga Akut njurskada[þ]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Pyrexi, trötthet, asteni, perifert ödem Vanliga sjukdomskänsla, frossbrytningar	Vanliga Trötthet, asteni
Undersökningar	Mycket vanliga Förhöjt alaninaminotransferas Vanliga Viktminskning, förhöjt blodbilirubin	

^ Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar
Algoritm som användes för follikulärt lymfom:
Kontrollerad fas 3-studie:

- Biverkningar i NHL-007 – Alla behandlingsutlösta biverkningar hos ≥ 5,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 2 % högre frekvens (%) i lenalidomidarmen än i kontrollarmen - (säkerhetspopulation)

- Biverkningar av grad 3/ 4 i NHL-007 – Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 hos minst 1,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 1,0 % högre frekvens i lenalidomidarmen än i kontrollarmen - (säkerhetspopulation)
- Allvarliga biverkningar i NHL-007 – Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar hos minst 1,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 1,0 % högre frekvens i lenalidomid/rituximabarmen än i kontrollarmen – (säkerhetspopulation)

FL, enarmad fas 3-studie:

- Biverkningar i NHL-008 – Alla behandlingsutlösta biverkningar hos ≥ 5,0 % av försökspersonerna
- Biverkningar av grad 3 eller 4 i NHL-008 – Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterats hos ≥ 1,0 % av försökspersonerna
- Allvarliga biverkningar i NHL-008 – Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar som rapporterats hos ≥ 1,0 % av försökspersonerna

[þ] Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av follikulärt lymfom

[+] Gäller endast allvarliga biverkningar

[*] Hudutslag omfattar de godkända termerna utslag och makulopapulöst utslag

[**]Leukopeni omfattar de godkända termerna leukopeni och minskat antal vita blodkroppar

***Lymfopeni omfattar de godkända termerna lymfopeni och minskat antal lymfocyter

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

Förutom ovanstående biverkningar som identifierades från de viktigaste kliniska prövningarna har nedanstående tabell tagits fram från data som samlats in från data efter godkännande.

Tabell 6. Biverkningar som rapporterats efter godkännande vid användning på patienter som behandlas med lenalidomid

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3- 4/Frekvens
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		Sällsynta Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens Förvärvad hemofili	
Immunsystemet	Sällsynta Anafylaktisk reaktion^ Ingen känd frekvens Avstötning av transplanterade organ	Sällsynta Anafylaktisk reaktion^
Endokrina systemet	Vanliga Hypotyreoidism	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga Pulmonell hypertension	Sällsynta Pulmonell hypertension

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3- 4/Frekvens
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
		Ingen känd frekvens Interstitiell pneumonit
Magtarmkanalen		Ingen känd frekvens Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, inälvs- och tjocktarmsperforation)^
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens Akut leversvikt^, toxisk hepatit^, cytolytisk hepatit^, kolestatisk hepatit^, blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit^	Ingen känd frekvens Akut leversvikt^, toxisk hepatit^
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	Ingen känd frekvens Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
Hud och subkutan vävnad		Mindre vanliga Angioödem Sällsynta Stevens-Johnsons syndrom^, toxisk epidermal nekrolys^ Ingen känd frekvens Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom^

^se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

Teratogenicitet

Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en aktiv substans som har teratogena effekter hos människa och orsakar allvarliga, livshotande fosterskador. Hos apor framkallade lenalidomid missbildningar som liknar dem som beskrivs för talidomid (se avsnitt 4.6 och 5.3). Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa.

Neutropeni och trombocytopeni

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som har genomgått ASCT som behandlas med lenalidomid underhållsbehandling

Lenalidomid underhållsbehandling efter ASCT förknippas med en högre frekvens för neutropeni av grad 4 jämfört med placebo underhållsbehandling (32,1 % jämfört med 26,7 % [16,1 % jämfört med 1,8 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 16,4 % jämfört med 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterade biverkningar av neutropeni som ledde till behandlingsavbrott med lenalidomid rapporterades hos 2,2 % av patienterna i CALGB 100104 respektive 2,4 % av patienterna i IFM 2005-02. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i armarna med lenalidomid underhållsbehandling jämfört med armarna med placebo underhållsbehandling i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02).

Lenalidomid underhållsbehandling efter ASCT förknippas med en högre frekvens trombocytopeni av grad 3 eller 4 jämfört med placebo underhållsbehandling
(37,5 % jämfört med 30,3 % [17,9 % jämfört med 4,1 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 13,0 % jämfört med 2,9 % i IFM 2005-02).

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpliga för transplantation som får lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

Neutropeni av grad 4 observerades hos RVd-armen i mindre utsträckning än i Rd-jämförelsearmen (2,7 % jämfört med 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades vid liknande frekvenser i RVd-armen jämfört med Rd-armen (0,0 % jämfört med 0,4 %).

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades i RVd-armen i större utsträckning än i Rd-jämförelsearmen (17,2 % jämfört med 9,4 %).

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason

Kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en lägre frekvens av neutropeni av grad 4 (8,5 % för Rd och Rd18), jämfört med MPT (15 %). Mindre vanligt förekommande episoder med febril neutropeni av grad 4 observerades
(0,6 % för Rd och Rd18 jämfört med 0,7 % för MPT).

Kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en lägre frekvens av trombocytopeni av grad 3 och 4 (8,1 % för Rd och Rd18), jämfört med MPT (11,1 %).

- Patienter som inte är lämpade för transplantation med nydiagnostiserat multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison

Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en högre frekvens av neutropeni av grad 4 (34,1 % för MPR+R/MPR+p), jämfört med MPp+p (7,8 %). Det fanns en högre frekvens av febril neutropeni av grad 4 (1,7 % för MPR+R/MPR+p, jämfört med 0,0 % för MPp+p).

Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en högre frekvens av trombocytopeni av grad 3 och 4 (40,4 % hos MPR+R/MPR+p), jämfört med MPp+p (13,7 %).

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

Kombinationen av lenalidomid och dexametason hos patienter med multipelt myelom är associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (5,1 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 0,6 % hos placebo-/dexametasonbehandlade patienter). Mindre vanligt förekommande episoder med febril neutropeni av grad 4 observerades (0,6 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 0,0 % hos placebo-/dexametasonbehandlade patienter).

Kombinationen av lenalidomid och dexametason hos patienter med multipelt myelom är associerad med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 och 4
(9,9 % respektive 1,4 % hos lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter jämfört med 2,3 % respektive 0,0 % hos placebo-/dexametasonbehandlade patienter).

- Patienter med myelodysplastiskt syndrom

Hos patienter med myelodysplastiskt syndrom associeras lenalidomid med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (74,6 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 14,9 % hos patienter på placebo i fas 3-studien). Episoder med febril neutropeni av grad 3 eller 4 observerades hos 2,2 % av lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 0,0 % hos patienter på placebo. Lenalidomid associeras med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 (37 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 1,5 % hos patienter på placebo i
fas 3-studien).

- Patienter med mantelcellslymfom

Hos patienter med mantelcellslymfom associeras lenalidomid med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (43,7 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 33,7 % hos patienter i kontrollarmen i fas 2-studien). Episoder av febril neutropeni av grad 3 eller 4 observerades hos 6,0 % av lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 2,4 % av patienterna i kontrollarmen.

- Patienter med follikulärt lymfom

Kombinationen av lenalidomid och rituximab hos patienter med follikulärt lymfom associeras med högre frekvens av neutropeni av grad 3 eller 4 (50,7 % hos patienter som behandlades med lenalidomid/rituximab jämfört med 12,2 % hos patienter som behandlades med placebo/rituximab). Samtliga fall av neutropeni av grad 3 eller 4 gick tillbaka vid behandlingsavbrott, dosminskning och/eller stödjande behandling med tillväxtfaktorer. Enstaka fall av febril neutropeni observerades även (2,7 % hos patienter som behandlades med lenalidomid/rituximab och 0,7 % hos patienter som behandlades med placebo/rituximab).

Lenalidomid i kombination med rituximab associeras även med högre frekvens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 (1,4 % hos patienter som behandlades med lenalidomid/rituximab jämfört med 0 % hos patienter som behandlades med placebo/rituximab).

Venös tromboembolism
En ökad risk för DVT och PE är associerad med användningen av kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter med multipelt myelom, och i mindre omfattning hos patienter som behandlas

med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison eller hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom som behandlas med lenalidomid som monoterapi (se avsnitt 4.5).
Samtidig administrering av erytropoetiska medel eller tidigare anamnes med DVT kan också öka risken för trombos hos dessa patienter.

Hjärtinfarkt
Hjärtinfarkt har rapporterats hos patienter som fått lenalidomid, särskilt hos patienter med kända riskfaktorer.

Blödningsrubbningar
Blödningsrubbningar förtecknas i flera organsystemklasser: blodet och lymfsystemet; centrala och perifera nervsystemet (intrakraniell blödning); andningsvägar, bröstkorg och mediastinum (näsblod); magtarmkanalen (gingival blödning, blödande hemorrojder, rektal blödning); njurar och urinvägar (hematuri); skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer (kontusion); blodkärl (ekkymos).

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner
Fall av allergiska reaktioner, inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra kutana reaktioner, däribland SJS, TEN och DRESS, har rapporterats vid användning av lenalidomid. En möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte behandlas med lenalidomid (se avsnitt 4.4).

Nya primära maligniteter
*I kliniska prövningar på myelompatienter som tidigare behandlats med lenalidomid/dexametason jämfört med kontroller, huvudsakligen bestående av basalcells- eller skivepitelcancer.

Akut myeloisk leukemi

- Multipelt myelom

Fall av AML har observerats i kliniska prövningar av nydiagnostiserat multipelt myelom hos patienter som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan eller omedelbart efter HDM/ASCT (se avsnitt 4.4). Denna ökning sågs inte i kliniska prövningar på nydiagnostiserat multipelt myelom hos patienter som tog lenalidomid i kombination med dexametason jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison.

- Myelodysplastiska syndrom

Baslinjevariabler inklusive komplex cytogenetik och TP53-mutation associeras med progression till AML hos patienter som är transfusionsberoende och har en del (5q)-avvikelse (se avsnitt 4.4). Den beräknade 2-åriga kumulativa risken för progression till AML var 13,8 % hos patienter med en isolerad del (5q)-avvikelse jämfört med 17,3 % för patienter med del (5q) och ytterligare en cytogenetisk avvikelse och 38,6 % hos patienter med en komplex karyotyp.
I en post-hoc-analys av en klinisk prövning av lenalidomid vid myelodysplastiska syndrom var den beräknade frekvensen av progression till AML efter 2 år 27,5 % hos patienter med IHC-p53-positivitet och 3,6 % hos patienter med IHC-p53-negativitet (p=0,0038). Hos patienterna med IHC-p53-positivitet observerades en lägre frekvens av progression till AML hos patienter som uppnådde ett svar i form av transfusionsoberoende (TI) (11,1 %) jämfört med en icke-responder (34,8 %).

Leversjukdomar
Följande biverkningar har rapporterats efter godkännande (frekvens okänd): akut leversvikt och kolestas (båda potentiellt dödliga), toxisk hepatit, cytolytisk hepatit och blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit.

Rabdomyolys
Sällsynta fall av rabdomyolys har observerats, vissa av dem när lenalidomid administrerades tillsammans med ett statin.

Sköldkörtelrubbningar
Fall av hypotyreoidism och fall av hypertyreoidism har rapporterats (se avsnitt 4.4 Sköldkörtelrubbningar).

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”) och tumörlyssyndrom (TLS)
I studien MCL-002 fick cirka 10 % av de lenalidomidbehandlade patienterna TFR jämfört med 0 % i kontrollarmen. Majoriteten av händelser inträffade i cykel 1 där alla bedömdes vara behandlingsrelaterade och majoriteten av rapporterna gällde TFR av grad 1 eller 2. Patienter med högt MIPI vid diagnos eller bulkig sjukdom (minst en lesion med en längsta diameter på ≥ 7 cm) före behandling kan löpa risk att utveckla TFR. I studien MCL-002 rapporterades TLS hos en patient i var och en av de två behandlingsarmarna. I den stödjande studien MCL-001 fick cirka 10 % av försökspersonerna TFR; alla rapporter var på TFR av allvarlighetsgrad 1 eller 2 och alla bedömdes vara behandlingsrelaterade. Majoriteten av händelser inträffade i cykel 1. Det förekom inga rapporter om TLS i studien MCL-001 (se avsnitt 4.4).

I studie NHL-007 rapporterades TFR hos 19/146 patienter (13,0 %) i lenalidomid/rituximabarmen och hos 1/148 patienter (0,7 %) i placebo/rituximabarmen. De flesta fallen av TFR (18 av 19) i lenalidomid/rituximabarmen inträffade under de två första behandlingscyklerna. En patient med FL i lenalidomid/rituximabarmen fick en TFR-biverkning av grad 3 medan ingen patient i placebo/rituximabarmen fick en sådan biverkning. I studie NHL-008 fick 7/177 patienter med FL (4,0 %) TFR (3 fall av grad 1 och 4 fall av grad 2), 1 fall bedömdes som allvarligt. I studie NHL-007 rapporterades TLS hos 2 patienter med FL (1,4 %) i lenalidomid/rituximabarmen och inte hos någon patient med FL i placebo/rituximabarmen, inget av fallen var av grad 3 eller 4. I studie NHL-008 fick 1 patient med FL (0,6 %) TLS. Detta enda fall bedömdes som en allvarlig biverkning av grad 3. Ingen patient i studie NHL-007 behövde avbryta behandlingen med lenalidomid/rituximab på grund av TFR eller TLS.

Rubbningar i magtarmkanalen
Perforationer i magtarmkanalen har rapporterats under behandling med lenalidomid. Perforationer i magtarmkanalen kan leda till septiska komplikationer och kan associeras med dödlig utgång.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik erfarenhet av behandling av överdosering av lenalidomid hos patienter trots att vissa patienter exponerades för upp till 150 mg i dosfinnande studier, och i endosstudier exponerades vissa patienter för upp till 400 mg. Den dosbegränsande toxiciteten var i dessa studier huvudsakligen hematologisk. I händelse av överdosering rekommenderas understödjande behandling.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunsuppressiva läkemedel. ATC-kod: L04AX04.

Verkningsmekanism
Lenalidomid binder direkt till cereblon, en komponent i ett cullin-ring-E3-ubikvitinligasenzymkomplex som innefattar DNA-skadebindande protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4 och *regulator of cullins 1* (Roc1). I hematopoetiska celler rekryterar lenalidomid som binder till cereblon substratproteinerna Aiolos och Ikaros, lymfoida transkriptionsfaktorer, vilket leder till att de ubikvitineras och därefter bryts ner, vilket resulterar i direkt cytotoxiska och immunmodulerande effekter.

Lenalidomid hämmar specifikt proliferationen och förstärker apoptosen hos vissa hematopoetiska tumörceller (inklusive MM-plasmatumörceller, tumörceller från follikulärt lymfom och tumörceller med deletioner i kromosom 5), förstärker T- och NK-cellsmedierad immunitet och ökar antalet NK-, T- och NKT-celler. Vid MDS-del (5q) hämmar lenalidomid selektivt den avvikande klonen genom att öka apoptosen av del (5q)-celler.
Kombinationen av lenalidomid och rituximab ökar ADCC och direkt tumörapoptos i celler från follikulärt lymfom.

Lenalidomids verkningsmekanism omfattar dessutom aktiviteter såsom anti-angiogena och pro-erytropoetiska egenskaper. Lenalidomid hämmar angiogenesen genom att blockera migration och adhesion av endotelceller och bildandet av mikrokärl, förstärker CD34+ hematopoetiska stamcellers produktion av fetalt hemoglobin samt hämmar monocyternas produktion av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF-α och IL-6).

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i sex fas 3-studier av nydiagnostiserat multipelt myelom, två fas 3-studier av recidiverande refraktärt multipelt myelom, en studie i fas 3 och en studie i fas 2 av myelodysplastiska syndrom och en studie i fas 2 av mantelcellslymfom samt en fas 3- och en fas 3b-studie av iNHL enligt beskrivningen nedan.

Nydiagnostiserat multipelt myelom

- Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som har genomgått ASCT

Säkerhet och effekt för lenalidomid underhållsbehandling utvärderades i två, multicenter, randomiserade, dubbelblinda 2-armade, parallellgrupps-, placebokontrollerade fas III-studier: CALGB 100104 och IFM 2005-02.

CALGB 100104
Patienter mellan 18 och 70 år med aktivt MM som krävde behandling och utan tidigare progression efter inledande behandling var lämpade.

Inom 90–100 dagar efter ASCT randomiserades patienterna 1:1 till att få antingen lenalidomid eller placebo underhållsbehandling. Underhållsdosen var 10 mg en gång dagligen på dag 1–28 av upprepade 28-dagarscykler (höjd upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) och behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet för studien var progressionsfri överlevnad (PFS) från randomisering till datum för progression eller död, vilkendera som inträffade först. Studien var inte avsedd att använda total överlevnad som resultatmått. Totalt 460 patienter randomiserades: 231 patienter fick lenalidomid och 229 patienter fick placebo. Demografisk och sjukdomskarakteristik balanserades över båda armarna.

Studien avblindades efter rekommendationer av dataövervakningskommittén efter att tröskelvärdet för en förplanerad interimsanalys av PFS överskridits. Efter att studien avblindats var patienterna i placeboarmen tillåtna att byta arm och få lenalidomid före sjukdomsprogression.

Resultaten för PFS vid avblindning, efter en förplanerad interimsanalys, med brytdatum 17 december 2009 (15,5 månaders uppföljning) visade en 62 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död med fördel för lenalidomid (HR = 0,38; 95 % CI 0,27, 0,54; p < 0,001). Medianvärdet för total PFS var 33,9 månader (95 % CI NE, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 19,0 månader (95 % CI 16,2, 25,6) i placeboarmen.

PFS-fördelen observerades både i undergruppen av patienter med CR och i undergruppen av patienter som inte uppnått en CR.

Resultaten av studien, med cut-off datum 1 februari 2016, är presenterade i tabell 7.

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Undersökaruppskattad PFS		
Median[a] PFS-tid, månader (95 % CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,7)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95 % CI][c] ; p-värde[d]	**0,61** (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2[e]		
Median[a] PFS-tid, månader (95 % CI)[b]	**80,2** (63,3; 101,8)	**52,8** (41,3, 64,0)
HR [95 % CI][c] ; p-värde[d]	**0,61** (0,48, 0,78): < 0,001	
Total överlevnad		
Median[a] OS-tid, månader (95 % CI)[b]	**111,0** (101,8; NE)	**84,2** (71,0; 102,7)
8-år överlevnadsfrekvens, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % CI][c] ; p-värde[d]	**0,61** (0,46; 0,81); < 0,001	
Uppföljning		
Median[f] (min, max), månader: alla överlevande patienter	**81,9** (0,0; 119,8)	**81,0** (4,1; 119,5)

CI = konfidensintervall; HR = riskratio; max = maximum; min = minimum; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad;

a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

c Baserat på Cox proportional hazards model med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.

d p-värdet baseras på ickestratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna.

e Explorativt effektmått (PFS2). Lenalidomid som getts till patienter i placeboarmen som bytte arm före PD efter att studien avblindats betraktades inte som en andrahandsbehandling.

f Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytpunkt: 17 dec 2009 och 1 feb 2016

IFM 2005-02

Patienter i åldern < 65 år vid diagnos som hade genomgått ASCT och hade uppnått minst ett stabilt sjukdomssvar vid tiden för hematologiskt tillfrisknande var lämpade. Patienter randomiserades 1:1 till att få antingen lenalidomid eller placebo underhållsbehandling (10 mg en gång dagligen på dag 1–28 av upprepade
28-dagarscykler höjd upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) efter 2 förenade lenalidomidbehandlingskurer (25 mg/dag, dag 1–21 av en 28-dagarscykel). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet var PFS definierad från randomisering till datum för progression eller död, vilkendera som inträffade först. Studien var inte avsedd att använda total överlevnad som resultatmått. Totalt 614 patienter randomiserades:
307 patienter fick lenalidomid och 307 patienter fick placebo.

Studien avblindades efter rekommendationer av dataövervakningskommittén efter att tröskelvärdet för en förplanerad interimsanalys av PFS överskridits. Efter att studien avblindats bytte patienter som fick placebo inte till lenalidomidbehandling före sjukdomsprogression. Lenalidomidarmen avbröts, som en proaktiv säkerhetsåtgärd, efter att en SPM-obalans observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten av PFS vid avblindning, enligt en förplanerad interimsanalys, med brytdatum 7 juli 2010 (31,4 månaders uppföljning) visade en 48 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död med fördel för lenalidomid (HR = 0,52; 95 % CI 0,41, 0,66; p < 0,001). Medianvärdet för total PFS var 40,1 månader (95 % CI 35,7, 42,4) i lenalidomidarmen jämfört med 22,8 månader (95 % CI 20,7, 27,4) i placeboarmen.

PFS-fördelen var lägre i undergruppen av patienter med CR än i undergruppen av patienter som inte uppnått en CR.

Uppdaterad PFS, med brytdatum 1 februari 2016 (96,7 månaders uppföljning) fortsätter att visa en PFS-fördel: HR = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68; p < 0,001). Medianvärdet för total PFS var 44,4 månader (39,6, 52,0) i lenalidomidarmen jämfört med 23,8 månader (95 % CI 21,2, 27,3) i placeboarmen. För PFS2 var den observerade HR 0,80 (95 % CI 0,66, 0,98; p = 0,026) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total PFS2 var 69,9 månader (95 % CI 58,1, 80,0) i lenalidomidarmen jämfört med 58,4 månader (95 % CI 51,1, 65,0) i placeboarmen. För OS var den observerade HR 0,90 (95 % CI 0,72, 1,13; p = 0,355) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total överlevnadstid var 105,9 månader (95 % CI 88,8, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % CI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

- Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason hos patienter som inte är lämpliga för stamcellstransplantation

SWOG S0777-studien utvärderade tillägget av bortezomib till basen av lenalidomid och dexametason, som initialbehandling, följt av fortsatt Rd tills progredierande sjukdom, hos patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som antingen inte är lämpliga för transplantation eller är lämpliga för transplantation men saknar plan för att genomgå omedelbar transplantation.

Patienter i armen med lenalidomid, bortezomib och dexametason (RVd) fick lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1-14, intravenöst administrerat bortezomib 1,3 mg/m^2 på dag 1, 4, 8 och 11, och dexametason 20 mg/oralt dagligen på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i upprepade 21-dagarscykler under upp till åtta 21-dagarscykler (24 veckor). Patienterna i lenalidomid- och dexametasonarmen (Rd) fick lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1-21 och dexametason 40 mg/ oralt dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler under upp till sex 28-dagarscykler (24 veckor). Patienter i båda armarna tog fortsatt: lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1-21 och dexametason 40 mg/ oralt dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt ingick 523 patienter i studien, med 263 patienter randomiserade till RVd och 260 patienter randomiserade till Rd. Demografi- och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen för patienterna var välbalanserade mellan armarna.

Resultaten för PFS, bedömda enligt IRAC, vid tidpunkten för primäranalysen, med användning av brytdata vid 5 november 2015 (50,6 månaders uppföljning) visade en 24 % reduktion av risken för sjukdomsprogression eller död med fördel för RVd (HR = 0,76; 95 % CI 0,61, 0,94; p = 0,010). Den totala median-PFS var 42,5 månader (95 % CI 34,0; 54,8) i RVd-armen jämfört med 29,9 månader (95 % CI 25,6; 38,2) i Rd-armen. Fördelen observerades oavsett lämplighet för stamcellstransplantation.

Resultaten för studien, med brytdata den 1 december 2016, där medianuppföljningstiden för alla överlevande patienter var 69,0 månader, presenteras i tabell 8. Fördelen med RVd observerades oavsett lämplighet för stamcellstransplantation.

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckorscykler × 8) (N = 263)	**Rd (4- veckorscykler × 6) (N = 260)**
IRAC-bedömd PFS (månader)		
Median[a] PFS-tid, månader (95 % CI)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95 % CI][c]; p-värde[d]	**0,76** (0,62, 0,94); 0,010	
Total överlevnad (månader)		
Median[a] OS-tid, månader (95 % CI)[b]	**89,1** (76,1; NE)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95 % CI][c]; p-värde[d]	**0,72** (0,56, 0,94); 0,013	
Svar – n (%)		
	199 (75,7)	170 (65,4)

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckorscykler × 8) (N = 263)	Rd (4- veckorscykler × 6) (N = 260)
Totala svar (ORR): CR, VGPR, eller PR		
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Uppföljning (månader)		
Median[e] (min, max): alla patienter	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = konfidensintervall; HR = riskkvot (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = inte bedömbart; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad

[a] Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

[b] Tvåsidigt 95 % CI runt mediantiden.

[c] Baserat på modellen för ostratifierad riskfördelning enligt Cox jämfört med riskfunktioner förknippade med behandlingsarmarna (RVd:Rd).

[d] p-värdet baseras på ostratifierat loggrankningstest.

[e] Medianuppföljningen beräknades från randomiseringsdatum.
Databrytdatum = 1 dec 2016.

Uppdaterade OS-resultat, med databrytpunkt den 1 maj 2018 (84,2 månaders medianuppföljning för överlevande patienter) fortsatte att uppvisa en OS-nytta med fördel för RVd: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Andelen patienter som lever efter 7 år var 54,7 % i RVd-armen jämfört med 44,7 % i Rd-armen.

- Lenalidomid i kombination med dexametason hos patienter som inte är lämpliga för stamcellstransplantation

Säkerhet och effekt för lenalidomid utvärderades i en fas 3, multicenter, randomiserad, öppen 3-armsstudie (MM-020) av patienter som var minst 65 år gamla, eller, om yngre än 65 år, inte var kandidater för stamcellstransplantation eftersom de tackade nej till att genomgå stamcellstransplantation eller också var stamcellstransplantation inte tillgängligt för patienten av kostnadsskäl eller andra skäl. I studien (MM-020) jämfördes lenalidomid och dexametason (Rd) givet med 2 olika behandlingsdurationer (dvs. fram till sjukdomsprogression [armen Rd] eller under upp till arton 28-dagarscykler [72 veckor, armen Rd18]) med melfalan, prednison och talidomid (MPT) under högst tolv 42-dagarscykler (72 veckor). Patienterna randomiserades (1:1:1) till en av de tre behandlingsarmarna. Patienterna stratifierades vid randomisering efter ålder (≤ 75 kontra > 75 år), stadium (ISS-stadium I och II kontra stadium III) och land.

Patienterna i Rd- och Rd18-armarna tog lenalidomid 25 mg en gång dagligen på dag 1-21 i 28-dagarscykler enligt protokollarmen. Dexametason 40 mg doserades en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel. Den initiala dosen och regimen för Rd och Rd18 justerades efter ålder och njurfunktion (se avsnitt 4.2). Patienter > 75 år fick en dexametasondos på 20 mg en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel. Alla patienter erhöll profylax med antikoagulantia (lågmolekylärt heparin, warfarin, heparin, lågdos acetylsalicylsyra) under studien.

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt rekryterades 1 623 patienter till studien, av vilka 535 patienter randomiserades till Rd, 541 patienter randomiserades till Rd18 och 547 patienter randomiserades till MPT. Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var

väl balanserade i alla tre armarna. I allmänhet hade patienterna sjukdom i ett avancerat stadium: av den totala studiepopulationen hade 41 % ISS-stadium III, 9 % hade svår njurinsufficiens (kreatininclearance [Clcr] < 30 ml/min). Medianåldern var 73 år i de tre armarna.

I en uppdaterad analys av PFS, PFS2 och OS användes cut-off den 3 mars 2014 och DR där mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 45,5 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (N=535)	**Rd18 (N=541)**	**MPT (N=547)**
Undersökaruppskattad PFS (månader)			
Median[a]-PFS, månader (95 % CI)[b]	26,0 (20,7: 29,4)	21,0 (19,7: 22,4)	21,9 (19,8: 23,9)
HR [95 % CI][c]; p-värde[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] (månader)			
Median[a]-PFS2, månader (95 % CI)[b]	42,9 (38,1: 47,4)	40,0 (36,2: 44,2)	35,0 (30,4: 37,8)
HR [95 % CI][c]; p-värde[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		
Total överlevnad (månader)			
Median[f] OS-tid, månader (95 % CI)	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2: 52,0)
HR [95 % CI][c]; p-värde[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		
Uppföljning (månader)			
Median[f] (min, max): alla patienter	40,8 (0,0: 65,9)	40,1 (0,4: 65,7)	38,7 (0,0: 64,2)
Myelomsvar[f] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Totalt svar: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Svarsduration (månader)			

Median[a] (95 % CI)[b]	35,0 (27,9: 43,4)	22,1 (20,3: 24,0)	22,3 (20,2: 24,9)

AMT = antimyelombehandling; CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; d = lågdos dexametason; HR = riskratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalan; max = maximum; min = minimum; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad; P = prednison; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiellt svar; R = lenalidomid; Rd = Rd givet till dokumenterad progressiv sjukdom; Rd18 = Rd givet under ≤ 18 cykler; SE = standardfel; T = talidomid; VGPR = mycket gott partiellt svar; vs = versus.

[a] Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

[b] Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

[c] Baserat på Cox proportional hazard model med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.

[d] p-värdet baseras på ickestratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna.

[e] Explorativt effektmått (PFS2)

[e] Medianvärdet är det univariata statistiska utan justering för censur.

[f] Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarskategori, databrytdatum = 24 maj 2013.

[h] Databrytpunkt 24 maj 2013

- Lenalidomid i kombination med melfalan och prednison följt av underhållsbehandling till patienter som inte är lämpade för transplantation

Säkerheten och effektiviteten hos lenalidomid utvärderades i en fas 3 multicenter, randomiserad dubbelblind 3-armad studie (MM-015) på patienter som var 65 år eller äldre och hade ett serumkreatinin < 2,5 mg/dl. I studien jämfördes lenalidomid i kombination med melfalan och prednison (MPR) med eller utan lenalidomid-underhållsbehandling till sjukdomsprogression, till det för melfalan och prednison under maximalt 9 cykler. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1:1 till en av tre behandlingsarmar. Patienterna stratifierades med randomisering efter ålder (≤ 75 samt > 75 år) och fas (ISS; fas I och II jämfört med fas III).

Denna studie undersökte användning av kombinationsbehandling med MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28-dagarscykler, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28-dagarscykler och lenalidomid 10 mg/dag oralt på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler) för induktionsbehandling, i upp till 9 cykler. Patienter som fullföljde 9 cykler eller som inte kunde fullfölja 9 cykler på grund av intolerans fick gå vidare till underhållsbehandling, där de började med lenalidomid 10 mg oralt på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler fram till sjukdomsprogression.

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt 459 patienter rekryterades till studien, av vilka 152 patienter randomiserades till MPR+R, 153 patienter randomiserades till MPR+p och 154 patienter randomiserades till MPp+p. Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var väl balanserade i alla tre armarna; noterbart är att ungefär 50 % av de patienter som rekryterades till varje arm hade följande karakteristika: ISS-stadium III och kreatininclearance < 60 ml/min. Medianåldern var 71 år i MPR+R-armen och MPR+p-armen och 72 år i MPp+p-armen.

I en analys av PFS, PFS2, OS användes cut-off i april 2013 där medianuppföljningstiden för alla överlevande patienter var 62,4 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Sammanfattning av övergripande effektdata

	MPR+R (N=152)	**MPR+p (N=153)**	**MPp+p (N=154)**
Undersökaruppskattad PFS (månader)			
Median[a] PFS, månader (95% CI)	27,4 (21,3: 35,0)	14,3 (13,2: 15,7)	13,1 (12,0: 14,8)
HR [95% CI]; p-värde			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27: 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35: 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60: 1,01); 0,059		
PFS2 (månader)[¤]			
Median[a] PFS, månader (95% CI)	39,7 (29,2: 48,4)	27,8 (23,1: 33,1)	28,8 (24,3: 33,8)
HR [95% CI]; p-värde			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54: 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59: 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71: 1,19); 0,051		
OS (månader)			
Median[a] OS, månader (95% CI)	55,9 (49,1: 67,5)	51,9 (43,1: 60,6)	53,9 (47,3: 64,2)
HR [95% CI]; p-värde			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70: 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65: 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79: 1,45); 0,67		
Uppföljning (månader)			
Median (min, max): alla patienter	48,4 (0,8: 73,8)	46,3 (0,5: 71,9)	50,4 (0,5: 73,3)
Undersökaruppskattat Myelomsvar n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil sjukdom (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ej möjligt att uppskatta (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Undersökaruppskattad svarsduration (CR+PR)(månader)			
Median[a] (95% CI)	26,5 (19,4: 35:8)	12,4 (11,2: 13,9)	12,0 (9,4: 14,5)

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; HR = riskratio; M = melfalan; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad; p = placebo; P = prednison;
PD = progressiv sjukdom; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiellt svar; R = lenalidomid;
SD = stabil sjukdom; VGPR = mycket gott partiellt svar.

[a] Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet

[¤] PFS2 (ett explorativt effektmått) definierades för alla patienter (ITT) som tiden från randomisering till start av tredjelinjens antimyelombehandling (AMT) eller dödsfall för alla randomiserade patienter.

Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom
En öppen, randomiserad, multicenter, fas 3-studie (ECOG E4A03) genomfördes på 445 patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom; 222 patienter randomiserades till armen med lenalidomid/lågdos dexametason och 223 patienter randomiserades till armen med lenalidomid/standarddos dexametason. Patienter som randomiserats till armen med lenalidomid/standarddos dexametason fick lenalidomid 25 mg/dag på dag 1-21 med 28 dagars intervall plus dexametason 40 mg/dag på dag 1-4, 9-12 och 17-20 med 28 dagars intervall under de fyra första cyklerna. Patienter som randomiserats till armen med lenalidomid/lågdos dexametason fick lenalidomid 25 mg/dag på dag 1-21 med 28 dagars intervall plus lågdos dexametason – 40 mg/dag på dag 1, 8, 15 och 22 med 28 dagars intervall. I gruppen med lenalidomid/lågdos dexametason genomgick 20 patienter (9,1 %) minst ett dosavbrott, jämfört med 65 patienter (29,3 %) i armen med lenalidomid/standarddos dexametason.

I en post-hoc-analys sågs lägre mortalitet i armen med lenalidomid/lågdos dexametason (6,8 %; 15/220) jämfört med armen med lenalidomid/standarddos dexametason (19,3 %; 43/223) i patientpopulationen med nydiagnostiserat multipelt myelom, med en medianuppföljning på 72,3 veckor.

Med längre uppföljning tenderar dock skillnaden i total överlevnad till förmån för lenalidomid/lågdos dexametason att minska.

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim
Lenalidomids effekt och säkerhet utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallellgruppskontrollerade fas 3 multicenterstudier (MM-009 och MM-010) där lenalidomidbehandling i kombination med dexametason jämfördes med behandling med enbart dexametason hos tidigare behandlade patienter med multipelt myelom. Av de 353 patienter i MM 009- och MM 010-studierna som fick lenalidomid/dexametason var 45,6 % 65 år eller äldre. Av de 704 patienter som utvärderades i MM 009- och MM 010-studierna var 44,6 % 65 år eller äldre.

I båda studierna tog patienterna i lenalidomid-/dexametason-(len/dex)-gruppen 25 mg lenalidomid oralt en gång dagligen dag 1–21 och en matchande placebokapsel en gång dagligen dag 22–28 i varje 28-dagarscykel. Patienterna i placebo-/dexametason-(placebo/dex)-gruppen tog 1 placebokapsel dag 1–28 i varje 28-dagarscykel. I båda behandlingsgrupperna tog patienterna 40 mg dexametason oralt en gång dagligen dag 1–4, 9–12 och 17–20 i varje 28-dagarscykel under de första 4 behandlingscyklerna. Dexametasondosen sänktes sedan till 40 mg oralt en gång dagligen dag 1–4 i varje 28-dagars behandlingscykel efter de första 4 behandlingscyklerna. I båda studierna fortsattes behandlingen fram till sjukdomsprogression. I båda studierna tilläts dosjusteringar på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd.

Det primära mätresultatet i båda studierna var tid till progression (TTP). Totalt utvärderades 353 patienter i MM 009-studien; 177 i len-/dex-gruppen och 176 i placebo-/dex-gruppen, och totalt 351 patienter utvärderades i MM 010-studien; 176 i len-/dex-gruppen och 175 i placebo-/dex-gruppen.

Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var i båda studierna jämförbara mellan len-/dex-gruppen och placebo-/dex-gruppen. Båda patientpopulationerna hade en medianålder på 63 år och en jämförbar andel män respektive kvinnor. ECOG (*Eastern Cooporative Oncology Group*) performance status var jämförbar mellan de två grupperna, liksom antalet och typen av tidigare behandlingar.

I förväg planerade preliminära analyser av båda studierna visade att kombinationsbehandling med len/dex var statistiskt signifikant överlägset (p<0,00001) monoterapi med dexametason vad avser det primära mätresultatet, TTP (*Time To Progression*) (uppföljningens medianlängd var 98,0 veckor). Frekvensen av fullständigt svar och den totala svarsfrekvensen i len-/dexarmen var också signifikant högre än i placebo -/dex-armen i båda studierna. Resultaten av dessa analyser ledde därefter till att båda studierna avblindades, för att låta patienterna i placebo-/dexgruppen få kombinationsbehandling med len/dex.

En analys vid effekten av förlängd uppföljning utfördes med en medianuppföljning på 130,7 veckor. Tabell 11 sammanfattar resultaten av uppföljningseffektanalysen – de poolade studierna MM 009 och MM 010.

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % konfidensintervall [*confidence interval*, CI]: 44,3, 73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % CI: 17,7, 20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % CI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % CI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens medianduration var 44,0 veckor (min: 0,1, max: 254,9) för len/dex och 23,1 veckor (min: 0,3, max: 238,1) för placebo/dex. Frekvensen av fullständigt svar (*Complete Response,* CR), partiellt svar (*Partial Response,* PR) och total svarsfrekvens (CR+PR) var fortsatt signifikant högre i len-/dex-armen än i placebo-/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna är 164,3 veckor (95 % CI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 % CI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/¬dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabell 11. Sammanfattning av resultaten av effektanalyser vid slutdatumet för förlängd uppföljning – poolade studier MM-009 och MM-010 (slutdatum 23 juli 2008 respektive 2 mars 2008)

Effektmått	**len/dex (N=353)**	**placebo/dex (N=351)**	
Tid till händelse			**HR [95 % CI], p-värde[a]**
TTP Median [95 % CI], veckor	60,1 [44,3: 73,1]	20,1 [17,7: 20,3]	0,350 [0,287: 0,426] p < 0,001
PFS Median [95 % CI], veckor	48,1 [36,4: 62,1]	20,0 [16,1: 20,1]	0,393 [0,326: 0,473] p < 0,001
OS Median [95 % CI], veckor 1 års OS-frekvens	164,3 [145,1: 192,6] 82 %	136,4 [113,1: 161,7] 75 %	0,833 [0,687: 1,009] p = 0,045
Svarsfrekvens			**Oddsratio [95 % CI], p-värde[b]**
Total respons (overall response) [n, %] CR [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97: 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13: 11,80], p < 0,001

[a] Tvåsidigt log rank test som jämför överlevnadskurvorna mellan behandlingsgrupper.

[b] Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

Myelodysplastiskt syndrom

Effekten och säkerheten för lenalidomid utvärderades på patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerade med en del (5q)-cytogenetisk avvikelse, med eller utan andra cytogenetiska avvikelser, i två huvudstudier: en fas 3, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 3-armsstudie av två doser av oralt lenalidomid (10 mg och 5 mg) jämfört med placebo (MDS-004) och en fas 2, multicenter, singelarm, öppen studie av lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Resultaten som anges nedan representerar hela intention-to-treat-populationen som studerades i MDS-003 och MDS-004; dessutom visas resultaten i den isolerade del (5q) sub-populationen separat.

I studien MDS-004, i vilken 205 patienter randomiserades likvärdigt till att få lenalidomid 10 mg, 5 mg eller placebo, bestod den primära effektanalysen av en jämförelse av de transfusionsoberoende svarsfrekvenserna för 10 mg- och 5 mg-armarna jämfört med placeboarmen (dubbelblind fas 16 till 52 veckor och öppen upp till totalt 156 veckor). Patienter som saknade evidens för åtminstone en liten erytroid reaktion efter 16 veckor skulle avbryta behandlingen. Patienter med evidens för åtminstone en liten erytroid reaktion kunde fortsätta med behandlingen fram till erytroidåterfall, sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter, som initialt fått placebo eller 5 mg lenalidomid och inte uppnådde åtminstone en liten erytroid reaktion efter 16 veckors behandling tilläts att gå över från placebo till 5 mg lenalidomid eller fortsätta med lenalidomidbehandlingen vid en högre dos (5 mg till 10 mg).

I studien MDS-003, i vilken 148 patienter fick lenalidomid vid en dos på 10 mg, bestod den primära effektanalysen av en utvärdering av effekten av lenalidomidbehandlingar för att uppnå hematopoetisk förbättring hos patienter med myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk.

Tabell 12. Sammanfattning av effektresultat – studierna MDS-004 (dubbelblind fas) och MDS-003, intention-to-treat-population

Effektmått	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg† N = 69	5 mg†† N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusionsobereonde (≥ 182 dagar) #	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Transfusionsoberoende (≥ 56 dagar) #	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Mediantid fram till transfusionsoberoende (veckor)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medianduration av transfusionsoberoende (veckor)	NR∞	NR	NR	114,4
Medianökning av Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Patienter som behandlats med lenalidomid 10 mg i 21 dagar av 28-dagarscykler

†† Patienter som behandlats med lenalidomid 5 mg i 28 dagar av 28-dagarscykler

* Majoriteten av patienter på placebo avbröt den dubbelblinda behandlingen på grund av bristande effekt efter 16 veckors behandling innan de gick in i den öppna fasen

#Associerad med en ökning av Hgb på ≥ 1 g/dl

∞ Ej uppnådd (dvs. medianen nåddes inte)

I MDS-004 nådde en signifikant större andel av patienter med myelodysplastiskt syndrom det primära effektmåttet transfusionsoberoende (> 182 dagar) på lenalidomid 10 mg jämfört med placebo (55,1 % mot 6,0 %). Bland de 47 patienterna med en isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse som behandlades med lenalidomid 10 mg blev 27 patienter (57,4 %) oberoende av transfusion av röda blodceller.

Mediantiden fram till transfusionsoberoende i lenalidomid 10 mg-armen var
4,6 veckor. Medianduration för transfusionsoberoende nåddes inte i någon av behandlingsarmarna, men bör överstiga 2 år för patienter som behandlats med lenalidomid. Medianökningen av hemoglobin (Hgb) från baslinjen i 10 mg-armen var 6,4 g/dl.

Ytterligare effektmått för studien innefattade cytogenetiskt svar (i 10 mg-armen sågs större och mindre cytogenetiska svar hos 30,0 % respektive 24,0 % av patienterna), bedömning av HRQoL (hälsorelaterad livskvalitet) och progression till akut myeloisk leukemi. Resultat för det cytogenetiska svaret och HRQoL var förenliga med fynden av det primära effektmåttet och till fördel för lenalidomidbehandling jämfört med placebo.

I MDS-003 nådde en stor andel patienter med myelodysplastiskt syndrom transfusionsoberoende (> 182 dagar) på lenalidomid 10 mg (58,1 %). Mediantiden fram till transfusionsoberoende var 4,1 veckor. Medianduration för transfusionsoberoende var 114,4 veckor. Medianökningen av hemoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl. Större och mindre cytogenetiska svar sågs hos 40,9 % respektive 30,7 % av patienterna.

En stor andel av patienterna som rekryterades till MDS-003 (72,9 %) och MDS-004 (52,7 %) hade tidigare behandlats med erytropoesstimulerande medel.

Mantelcellslymfom

Effekten och säkerheten för lenalidomid utvärderades hos patienter med mantelcellslymfom i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 2 jämfört med monoterapi med läkemedel som prövaren valt hos patienter som var refraktära mot sin senaste regim eller som hade recidiverat en till tre gånger (studie MCL-002).
Patienter som var minst 18 år med histologiskt bevisat mantelcellslymfom och sjukdom som kunde mätas med datortomografi (DT) rekryterades. Det krävdes att patienterna hade fått adekvat tidigare behandling med minst en tidigare kombinationskemoterapiregim. Patienterna måste också vara olämpliga för intensiv kemoterapi och/eller transplantation vid tidpunkten för inklusion i studien. Patienterna randomiserades 2:1 till lenalidomid- eller kontrollarmen. Prövarens val av behandling valdes före randomisering och bestod av monoterapi med antingen klorambucil, cytarabin, rituximab, fludarabin eller gemcitabin.

Lenalidomid 25 mg administrerades oralt en gång dagligen under de första 21dagarna (D1 till D21) av upprepade 28-dagarscykler till progression eller oacceptabel toxicitet. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion skulle få en lägre startdos av lenalidomid, 10 mg dagligen, enligt samma schema.

Demografin vid studiestart var jämförbar mellan lenalidomidarmen och kontrollarmen. Båda patientpopulationerna hade en medianålder på 68,5 år med jämförbar andel män och kvinnor. Prestationsstatusen enligt ECOG var jämförbar mellan båda grupperna, liksom antalet tidigare behandlingar.

Det primära effektmåttet i studie MCL-002 var progressionsfri överlevnad (PFS).

Effektresultaten för ITT (Intent-to-Treat)-populationen bedömdes av den oberoende granskningskommittén och presenteras i tabell 13 nedan.

Tabell 13. Sammanfattning av effektresultat – studie MCL-002, intent-to-treat-population

	Lenalidomidarm	**Kontrollarm**
	n=170	n=84
PFS **PFS, median**[a] [95 % CI][b] (veckor)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekventiell HR [95 % CI][e]	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekventiellt log-rank-test, p-värde[e]	0,004	
Respons[a], n (%)		
Fullständig respons (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Partiell respons (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabil sjukdom (SD)[b]	50 (29,4)	44 (52,4)
Progressiv sjukdom (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Ej gjort/saknas	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI][c]	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02; 19,37]
p-värde[e]	<0,001	
CRR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI][c]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-värde[e]	0,043	
Responsduration, median[a] [95% CI] (veckor)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Total överlevnad		
HR [95 % CI][c]	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-test, p-värde	0,520	

CI = konfidensintervall; CRR = fullständig responsfrekvens; CR = fullständig respons; CRu = fullständig respons ej bekräftad; DMC = dataövervakningskommitté; ITT = Intent-to-Treat; HR = riskkvot; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NA = ej tillämpligt; ORR = total responsfrekvens; PD = progressiv sjukdom; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons; SCT = stamcellstransplantation; SD = stabil sjukdom; SE = standardfel.

[a] Medianvärdet baserades på KM-uppskattningen.

[b] Intervallet beräknades som 95 % CI runt medianöverlevnadstiden.

[c] Medelvärdet och medianvärdet är univariat statistik utan justering för uteslutning.

[d] Stratifieringsvariablerna inkluderar tid från diagnos till första dos (<3 år och ≥3 år), tid från senaste föregående systemiska behandling mot lymfom till första dos (<6 månader och ≥6 månader), tidigare SCT (ja eller nej) och MIPI vid studiestart (låg, medelhög och hög risk).

[e] Det sekventiella testet baserades på ett viktat medelvärde från en log-rank-teststatistik som använde det ostratifierade log-rank-testet för ökning av provstorleken och det ostratifierade log-rank-testet från den

primära analysen. Vikterna baseras på observerade händelser vid tidpunkten då det tredje mötet i dataövervakningskommittén (DMC) hölls och baseras på skillnaden mellan observerade och förväntade händelser vid tidpunkten för den primära analysen. Tillhörande sekventiell HR och motsvarande 95 % CI presenteras.

I studien MCL-002 sågs i intention-to-treat-populationen totalt sett en ökning av tidig (inom 20 veckor) död; 22/170 (13%) tidig död i lenalidomidarmen jämfört med 6/84 (7%) tidig död i kontrollarmen. Patienter med stor tumörbörda vid baslinjen har en ökad risk för tidig död; 16/81 (20 %) tidig död i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) tidig död i kontrollarmen (se avsnitt 4.4).

Follikulärt lymfom
AUGMENT - CC-5013-NHL-007
Effekten och säkerheten för lenalidomid i kombination med rituximab jämfört med rituximab plus placebo utvärderades hos patienter med recidiverat/refraktärt iNHL inklusive FL i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie i fas 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Totalt 358 patienter som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat MZL, alternativt FL av grad 1, 2 eller 3 (CD20+ vid flödescytometri eller histokemi) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, randomiserades i förhållandet 1:1. Försökspersonerna hade tidigare behandlats med minst en systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

Lenalidomid administrerades peroralt med dosen 20 mg en gång dagligen under de första 21 dagarna i upprepade 28-dagarscykler i 12 cykler eller tills oacceptabel toxicitet inträffade. Rituximab gavs med dosen 375 mg/m^2 varje vecka under cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och dag 1 i varje 28-dagarscykel från cykel 2 till och med cykel 5. Rituximabdosen beräknades baserat på patientens kroppsyta (BSA) med användning av patientens verkliga vikt.

Demografi- och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen var likartade mellan de två behandlingsgrupperna.

Det primära målet med studien var att jämföra effekten av kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo hos försökspersoner med recidiverat/refraktärt FL av grad 1,2 eller 3, eller med MZL. Fastställandet av effekt baserades på PFS som primärt effektmått, bedömt av ICR med användning av 2007 års kriterier från IWG (*International Working Group*) men utan positronemissionstomografi (PET).

Sekundära mål för studien var att jämföra säkerheten för kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo. Ytterligare sekundära mål var att jämföra effekten av rituximab plus lenalidomid med rituximab plus placebo med användning av följande effektparametrar:
Frekvensen total respons (ORR), CR-frekvens och varaktighet av respons (DoR) med användning av IWG 2007 utan PET och OS.

Resultat från hela population av patienter med FL och MZL visade att studien, efter en medianuppföljningstid på 28,3 månader, uppfyllde det primära effektmåttet för PFS med en riskkvot (HR) på 0,45 (95 % konfidensintervall [CI]) (0,33; 0,61), p-värde <0,0001. Effektresultat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 14.

Tabell 14: Sammanfattning av effektdata för follikulärt lymfom – studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid och rituximab (N = 147)	Placebo och rituximab (N = 148)
Progressionsfri överlevnad (PFS) (EMA:s regler för censurering)		
PFS[a], median (95 % CI) (månader)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-värde	< 0,0001[c]	
Objektiv respons[d] (CR+PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Komplett remission[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Varaktighet av respons[d] (median) (månader) 95 % CI [a]	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Total överlevnad[d,e] (OS)		
OS-frekvens efter 5 år, n (%) 95 % CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95 % CI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Uppföljning		
Medianduration för uppföljning (min, max) (månader)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a]Medianvärde baserat på Kaplan-Meier-estimat

[b]Riskkvoten och dess konfidensintervall beräknades med ostratifierad Cox proportionell riskmodell.

[c]p-värde från loggrankningstest

[d]Sekundära och explorativa effektmått ej α -kontrollerade

[e]Vid en medianuppföljningstid på 66,14 månader inträffade 19 dödsfall i R^2-armen och 38 dödsfall i kontrollarmen.

[f]Exakt konfidensintervall för binomialfördelning.

Follikulärt lymfom hos patienter refraktära mot rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Totalt rekryterades 232 försökspersoner som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat FL (grad 1, 2 3a eller MZL) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, till den inledande behandlingsperioden med 12 cykler lenalidomid plus rituximab. Försökspersoner som uppnått CR/CRu, PR eller SD vid induktionsperiodens slut randomiserades till underhållsbehandling. Alla försökspersoner måste tidigare ha behandlats med minst en systemisk lymfombehandling. Till skillnad från studien NHL-007 ingick i NHL-008 patienter som var refraktära mot rituximab (ingen respons eller recidiv inom 6 månader efter rituximabbehandling eller som var dubbelt refraktära mot rituximab och kemoterapi).

Under induktionsbehandlingen gavs lenalidomid 20 mg dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 veckor eller tills oacceptabel toxicitet inträffade, försökspersonen drog tillbaka sitt samtycke eller till sjukdomsprogression. Rituximabdosen var 375 mg/m^2 en gång i veckan under cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och därefter på dag 1 i varannan 28-dagarscykel (cykel 3, 5, 7, 9 och 11) i upp till 12 behandlingscykler. Rituximabdosen beräknades baserat på patientens kroppsyta (BSA) och verkliga vikt.

De data som redovisas baseras på en interimsanalys där man fokuserade på induktionsperioden med endast en studiearm. Fastställandet av effekt baseras på ORR med bästa respons som primärt effektmått, med användning av en modifiering av kriterierna *International Working Group Response Criteria* (IWGRC) 1999. Sekundärt effektmått var att utvärdera andra effektparametrar t.ex. DoR.

Tabell 15: Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandling) i studie CC-5013-NHL-008

	Alla försökspersoner			Försökspersoner med FL		
	Totalt N=187 [a]	Refraktär mot rituximab: Ja N=77	Refraktär mot rituximab: Nej N=110	Totalt N=148	Refraktär mot rituximab: Ja N=60	Refraktär mot rituximab: Nej N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+ PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Antal responders	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**
% försökspersoner med DoR [b] ≥ 6 mån. (95 % CI) [c]	**93,0 (85,1; 96,8)**	**90,4 (73,0; 96,8)**	**94,5 (83,9; 98,2)**	**94,3 (85,5; 97,9)**	**96,0 (74,8; 99,4)**	**93,5 (81,0; 97,9)**
% försökspersoner med DoR [b] ≥ 12 mån. (95 % CI) [c]	**79,1 (67,4; 87,0)**	**73,3 (51,2; 86,6)**	**82,4 (67,5; 90,9)**	**79,5 (65,5; 88,3)**	**73,9 (43,0; 89,8)**	**81,7 (64,8; 91,0)**

CI = konfidensintervall; DoR = varaktighet av respons; FL = follikulärt lymfom

[a]Primär analyspopulation i denna studie är population utvärderingsbar avseende induktionseffekt (*induction efficacy evaluable,* IEE)

[b]Varaktighet av respons definieras som tid (månader) från initial respons (minst PR) till dokumenterad sjukdomsprogression eller död, vilket som inträffar först.

[C]Statistisk beräkning med Kaplan-Meier-metod. 95 % CI baseras på Greenwoods formel.
Obs! Analysen har endast utförts på försökspersoner som uppnått PR eller bättre resultat efter den första dosen med induktionsbehandling och före behandling i underhållsperioden och någon efterföljande lymfombehandling under induktionsperioden. Procentantalet baseras på totalt antal responders.

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat ett produktspecifikt undantag för Revlimid som gäller alla grupper av den pediatriska populationen för mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lenalidomid har en asymmetrisk kolatom och kan därför existera som de optiskt aktiva formerna S(-) och R(+). Lenalidomid produceras som en racemisk blandning. Lenalidomid är generellt mer lösligt i organiska lösningsmedel men uppvisar störst löslighet i 0,1 N HCl-lösning.

Absorption
Lenalidomid absorberas snabbt hos friska, fastande försökspersoner efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer mellan 0,5 och 2 timmar efter doseringen. Hos patienter, liksom hos friska försökspersoner ökar den högsta koncentrationen (C_{max}) och ytan under koncentrationstidkurvan (AUC) proportionellt mot dosen. Multipla doser orsakar inte någon påtaglig läkemedelsackumulering. Den relativa exponeringen för S- och R-enantiomerer av lenalidomid är i plasma ca 56 % respektive 44 %.

Samtidig administrering med mat med högt fettinnehåll och högt kaloriinnehåll till friska försökspersoner minskar absorptionens omfattning, vilket leder till en minskning på cirka 20 % av AUC (arean under koncentration-tidkurvan) och en sänkning på 50 % av C_{max} i plasma. I huvudprövningarna för multipelt myelom och myelodysplastiskt syndrom, där effekten och säkerheten fastställdes för lenalidomid, administrerades dock läkemedlet oavsett födointag. Alltså kan lenalidomid administreras med eller utan samband med mat.

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att den orala absorptionsfrekvensen för lenalidomid är likartad hos patienter med MM, MDS och MCL.

Distribution
In vitro var (^{14}C)-lenalidomids bindning till plasmaproteiner låg, med en genomsnittlig plasmaproteinbindning på 23 % hos patienter med multipelt myelom och 29 % hos friska försökspersoner.

Lenalidomid förekommer i human sädesvätska (< 0,01 % av dosen) efter administrering av 25 mg/dag och läkemedlet är omöjligt att spåra i sädesvätskan hos friska personer 3 dagar efter utsättning (se avsnitt 4.4).

Metabolism och eliminering
Resultat av metabolismstudier *in vitro* på människa visar att lenalidomid inte metaboliseras via cytokrom P450-enzymer, vilket tyder på att administrering av lenalidomid tillsammans med läkemedel som hämmar cytokrom P450-enzymer sannolikt inte leder till metabola läkemedelsinteraktioner hos människa. *In vitro* -studier tyder på att lenalidomid inte har någon hämmande effekt på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A eller UGT1A1. Därför är det osannolikt att lenalidomid skulle ge upphov till några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner när det administreras samtidigt med substrat av dessa enzymer.

In vitro-studier indikerar att lenalidomid inte är ett substrat av human bröstcancerresistensprotein (BCRP), transportörerna MRP1, MRP2 eller MRP3 av multiläkemedelsresistent protein (MRP), organiska

anjontransportörer (OAT) OAT1 och OAT3, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1), organiska katjontransportörer (OCT) OCT1 och OCT2, ”multidrug and toxin extrusion protein” (MATE) MATE1, och nya (novel) organiska katjontransportörer (OCTN) OCTN1 och OCTN2.

In vitro-studier indikerar att lenalidomid inte har någon hämmande effekt på human BSEP (bile salt export pump), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 och OCT2.

Majoriteten av lenalidomid utsöndras via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion var andelen som utsöndras via njurarna 90 % av total clearance, med 4 % av lenalidomid utsöndrat i faeces.

Lenalidomid metaboliseras dåligt eftersom 82 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Hydroxy-lenalidomid och N-acetyl-lenalidomid utgör 4,59 % respektive 1,83 % av den utsöndrade dosen. Renal clearance av lenalidomid överskrider den glomerulära filtrationshastigheten och utsöndras därför aktivt åtminstone i en viss omfattning.

Vid doser på 5 till 25 mg/dag är halveringstiden i plasma cirka 3 timmar hos friska försökspersoner och varierar mellan 3 till 5 timmar hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom eller mantelcellslymfom.

Äldre personer

Det har inte gjorts några dedikerade kliniska studier för att utvärdera farmakokinetiken för lenalidomid hos äldre. Populationsfarmakokinetiska analyser innefattade patienter i åldern 39 till 85 år och visar att ålder inte påverkar clearance av lenalidomid (exponering i plasma). Eftersom det är större sannolikhet att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, bör försiktighet iakttas i valet av dos och det är tillrådligt att kontrollera njurfunktionen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenalidomid studerades hos deltagare med nedsatt njurfunktion på grund av icke maligna tillstånd. I denna studie användes två metoder för att klassificera njurfunktion; kreatininclearance i urin uppmätt över 24 timmar och kreatininclearance beräknad med Cockcroft-Gaults formel. Resultaten tyder på att total lenalidomid clearance minskar proportionellt med nedsättningen av njurfunktionen (< 50 ml/min), vilket leder till en ökning av AUC. AUC ökade med cirka 2,5, 4 och 5 gånger hos deltagare med måttligt nedsatt njurfunktion, gravt nedsatt njurfunktion respektive kronisk njursvikt, jämfört med den kombinerade gruppen med deltagare med normal njurfunktion och deltagare med lätt nedsatt njurfunktion. Lenalidomids halveringstid ökade från ca 3,5 timmar hos patienter med kreatininclearance > 50 ml/min till över 9 timmar hos patienter med nedsatt njurfunktion < 50 ml/min. Nedsatt njurfunktion förändrade emellertid inte den orala absorptionen av lenalidomid. C_{max} var likartad hos friska försökspersoner och patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 30 % av läkemedlet i kroppen avlägsnades under en enstaka 4 timmars dialysbehandling. Rekommenderade dosjusteringar hos patienter med nedsatt njurfunktion beskrivs i avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser innefattade patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (N=16, totalt bilirubin > 1 till ≤ 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) och visar att lindrigt nedsatt leverfunktion inte påverkar clearance av lenalidomid (exponering i plasma). Det finns inga tillgängliga data om patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion.

Övriga inre faktorer

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att kroppsvikt (33–135 kg), kön, etnisk tillhörighet och typ av hematologiska maligniteter (MM, MDS eller MCL) inte har någon kliniskt relevant effekt på clearance av lenalidomid hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En studie av embryofetal utveckling har utförts på apor som gavs lenalidomid i doser från 0,5 och upp till 4 mg/kg/dag. Rön från denna studie indikerar att lenalidomid orsakade yttre missbildningar inklusive analatresi och missbildningar av övre och nedre extremiteter (böjda, förkortade, missbildade, malroterade och/eller saknade delar av extremiteterna, oligo- och/eller polydaktyli) hos avkomman till honapor som fick den aktiva substansen under dräktighet.

Även olika viscerala effekter (missfärgning, röda foci vid olika organ, liten färglös knöl ovanför atrioventrikulär klaff, liten gallblåsa, missbildad diafragma) observerades hos enstaka foster.

Lenalidomid har en potential för akut toxicitet; minsta letala doser efter oral administrering var > 2000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepad oral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckenets mineralisering vid alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är ca 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepad oral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktminskning, minskat antal röda och vita blodkroppar och trombocyttal, multipel organblödning, magtarminflammation, lymfoid atrofi och benmärgsatrofi). Upprepad oral tillförsel av 1 respektive 2 mg/kg/dag till apor i upp till 1 år gav reversibla förändringar i benmärgens cellularitet, en liten sänkning av kvoten myeloida/erytroida celler och tymusatrofi. Mild suppression av antalet vita blodkroppar observerades vid 1 mg/kg/dag, vilket ungefär motsvarar samma dos som hos människa baserat på jämförelser av AUC.

In vitro (bakteriell mutation, humana lymfocyter, muslymfocyter, Syrian Hamster Embryo -celltransformation) och *in vivo* (råttmikronukleus) mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

Utvecklingstoxicitetsstudier utfördes tidigare på kanin. I dessa studier tillfördes kaniner oralt 3, 10 och 20 mg/kg/dag. Avsaknad av lungornas mellanlob observerades dosberoende vid 10 och 20 mg/kg/dag och felplacerade njurar observerades vid 20 mg/kg/dag. Även om dessa avvikelser observerades vid nivåer som var toxiska för modern, skulle de kunna bero på en direkt effekt. Mjukvävnads- och skelettavvikelser hos fostren observerades också vid 10 och 20 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll
Vattenfri laktos
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselskalet
Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg hårda kapslar

Gelatin
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)
Gul järnoxid (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg hårda kapslar
Gelatin
Titandioxid (E171)

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Revlimid 15 mg hårda kapslar
Gelatin
Titandioxid (E171)
Indigokarmin (E132)

Tryckfärg
Shellack
Propylenglykol (E1520)
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC) / polyklortrifluoreten (PCTFE) /aluminiumfolieblister innehållande 7 hårda kapslar.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/25 mg hårda kapslar
Förpackningsstorlek: 7 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslar får inte öppnas eller krossas. Om pulver från lenalidomid kommer i kontakt med huden, ska huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Om lenalidomid kommer i kontakt med slemhinnorna ska dessa sköljas noga med vatten.

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Handskarna ska sedan tas av försiktigt för att förhindra hudexponering, läggas i en

återförslutningsbar plastpåse av polyetylen och kasseras i enlighet med lokala föreskrifter. Därefter ska händerna tvättas noga med tvål och vatten. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska återlämnas till apotekspersonalen för säker kassering enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/006
EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/009
EU/1/07/391/013

Revlimid 25 mg hårda kapslar
EU/1/07/391/004
EU/1/07/391/014

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 14 juni 2007
Förnyat godkännande: 16 februari 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.