

Lenalidomide Teva

R F

Teva

Kapsel, hård 5 mg

(Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 4 (cirka 14,3 mm långa) märkta med "5" i svart på den vita underdelen och försedda med vitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.)

Övriga immunsuppressiva läkemedel

Aktiv substans:

Lenalidomid

ATC-kod:

L04AX04

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Lenalidomide Teva kapsel, hård 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-13.

Indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

Follikulärt lymfom

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

Kontraindikationer

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

Dosering

Behandlingen med Lenalidomide Teva måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandlingar.

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Dosjusteringar, under behandling och vid 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 dosen 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

En lenalidomidbehandling får inte påbörjas om absolut neutrofilantal (ANC) är $< 1,0 \times 10^9/l$, och/eller trombocyttallet är $< 50 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos är 25 mg lenalidomid 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 $< 25 \times 10^9/l$	Sätt ut lenalidomiddoseringen under återstoden av cykeln ^a
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Gå ner en dosnivå när doseringen återupptas i nästa cykel

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
^a Om dosbegränsande toxicitet (Dose Limiting Toxicity, DLT) inträffar efter dag 15 i en cykel, ska lenalidomiddoseringen avbrytas under minst återstoden av den innevarande 28-dagarscykeln.	

Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$ i fall där neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos, en gång dagligen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1, en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ med ett trombocyttal på $\geq 100 \times 10^9/l$ 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 $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttallet är $< 50 \times 10^9/l$.

Rekommenderade startdosen är 25 mg lenalidomid oralt en gång dagligen på dag 1-14 i varje 21-dagarscykel i kombination med bortezomib och dexametason. Bortezomib ska administreras genom subkutan injektion ($1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta) 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 Farmakodynamik 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 trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Minskar till $< 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid vid dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid vid nästa dosnivå en gång dagligen

Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd^a
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid vid startdos en gång dagligen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid vid dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttallet är $< 75 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos är 10 mg lenalidomid 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 mg ^a	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 $< 25 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 25 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid och melfalan på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (nivå -2 eller -3) en gång dagligen

Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos en gång dagligen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning till under $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttallet är $< 75 \times 10^9/l$.

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 med underhållsdos av lenalidomid kan dosen ökas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

Trombocytopeni

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Minskar till $< 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

Absolut neutrofilantal (ANC) – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttal på $< 75 \times 10^9/l$ eller, beroende på benmärgsinfiltration av plasmaceller, trombocyttal på $< 30 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos är 25 mg lenalidomid 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 till 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

När trombocyterna	Rekommenderad åtgärd
Första minskar till $< 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomid
Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg dagligen.

Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalomidbehandlingen

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

Follikulärt lymfom (FL)

Behandling med lenalidomid får inte inledas om ANC är $< 1 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttallet är $< 50 \times 10^9/l$, såvida detta inte är sekundärt till lymfominfiltration i benmärgen.

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos är 20 mg lenalidomid 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 till 21 var 28:e dag
Dosnivå -3	5 mg en gång dagligen dag 1 till 21 var 28:e dag

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

Trombocytopeni

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

Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Minskar till $< 1,0 \times 10^9/l$ i minst 7 dagar eller Minskar till $< 1,0 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller Minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständigt blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Återuppta lenalomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under $1,0 \times 10^9/l$ i minst 7 dagar med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller minskning till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalomidbehandlingen och kontrollera fullständigt blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomidbehandlingen på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2, -3). Dosera inte under dosnivå -3.
^a Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med G-CSF	

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 Varningar och försiktighet).

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 $\leq$ 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 Varningar och försiktighet).

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 $\leq$ 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 behandlingen ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner.

Särskilda populationer

- Pediatrisk population

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

- Äldre

För närvarande tillgängliga farmakokinetiska data beskrivs i avsnitt Farmakokinetik. Lenalidomid har i kliniska studier använts av patienter med multipelt myelom som varit upp till 91 år gamla (se avsnitt Farmakodynamik).

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 Varningar och försiktighet).

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 behandlingen.

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.

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 Varningar och försiktighet). 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 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) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, dialyskrävande).

Multipelt myelom

Njurfunktion (Clcr)	Dosjustering
Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg en gång dagligen ¹
Gravt nedsatt njurfunktion ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen ² 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, 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 ($30 \leq \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg en gång dagligen ^{1,2}
Gravt nedsatt njurfunktion (Clcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen
Kronisk njursvikt (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (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 dosen 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.

Lenalidomide Teva 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.

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 Graviditet och Prekliniska uppgifter). 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 Farmakokinetik). Som ett försiktighetsmått och med tanke på särskilda grupper med förlängd elimineringsstid, 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 Lenalidomide Teva eller strax efter det att han slutat att ta Lenalidomide Teva, 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 (d.v.s. 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, vilka behandlas med lenalidomid som monoterapi, rekommenderas inte kombinations-p-piller (se även avsnitt Interaktioner). 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 försämrats vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt Interaktioner).

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 mIU/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 försiktighetsmått

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 Hållbarhet, förvaring och

hantering).

Utbildningsmaterial, förskrivnings- och dispenseringsrestriktioner

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 manliga och kvinnliga patienter om den förväntade teratogena risken och de strikta preventivmetoder som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig patientutbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg i enlighet med det nationella införda patientkortssystemet. Ett nationellt kontrollerat distributionssystem har införts i samarbete med varje nationell tillsynsmyndighet. Det kontrollerade distributionssystemet innefattar användningen av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller dispenseringskontroller, och insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat. Recept till fertila kvinnor kan gälla för behandling under högst 4 veckor i enlighet med doseringsregimerna för de godkända indikationerna (se avsnitt Dosering) och recept till alla övriga patienter kan 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 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 Interaktioner och Biverkningar).

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 antitrombotisk 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 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 Dosering).

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 Biverkningar).

Samtidig behandling med lenalidomid och andra myelosuppressiva medel bör därför ges med försiktighet.

- Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som har genomgått ASCT och behandlas med lenalidomid som 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 Dosering).

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 Blödningsrubbnings i avsnitt Biverkningar).

- 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 Dosering).

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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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

melfalan, prednison och lenalidomid följt av placebo [MPR+p], jämfört med 7,8 % hos MPp+p-behandlade patienter; se avsnitt Biverkningar). 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 Biverkningar).

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 Biverkningar).

- 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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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 Biverkningar).

- 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 Biverkningar).

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 neuropati 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 Biverkningar 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 Biverkningar). 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.

- 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 Dosering och Biverkningar).

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 Dosering och Biverkningar).

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 Biverkningar). Patienter bör få information om tecknen och symtomen på dessa reaktioner från sina förskrivare och bör uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Behandlingen med lenalidomid måste avbrytas vid angioödem, anafylaktisk reaktion, exfoliativt eller bullöst hudutslag, eller om SJS, TEN eller DRESS misstänks, och behandlingen ska inte återupptas efter avbrottet för dessa reaktioner. Avbrott i eller utsättning av behandlingen med lenalidomid måste övervägas vid andra former 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 som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte få lenalidomid.

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 incidens en 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 Lenalidomide Teva i denna situation.

Incidensen av hematologiska maligniteter, i synnerhet AML, MDS och B-cells maligniteter (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.

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 leverenzymmer 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 på > 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 Dosering och Biverkningar).

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.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 vidtas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).

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 på 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 P-gp-substrat, 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 farmakokinetiken för

lenalidomid (25 mg). Samtidig administrering av lenalidomid förändrar inte farmakokinetiken för temsirolimus.

Graviditet

På grund av den teratogena potentialen måste lenalidomid förskrivas i enlighet med graviditetspreventionsprogrammet (se avsnitt Varningar och försiktighet), 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 Farmakokinetik). 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 Prekliniska uppgifter). Därför förväntas en teratogen effekt av lenalidomid och lenalidomid är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer).

Amning

Det är inte känt om lenalidomid utsöndras i bröstmjölks. 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 kroppsytta) uppvisades ingen effekt på fertilitet och ingen parental toxicitet.

Trafik

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.

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 ($\geq 5\%$) 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 pyrexia (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 %), pyrexia (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 %), pyrexia (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 Varningar och försiktighet)
- Neutropeni av grad 4 (se avsnitt Varningar och försiktighet)

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 %).

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 3.

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 ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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 Farmakodynamik).

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	<u>Mycket vanliga</u> Pneu moni^{0,a}, övre luftvägsinfektion, neu tropen infektion, bron kit⁰, influensa⁰, gastr oenterit⁰, sinuit, naso faryngit, rinit <u>Vanliga</u> Infektion⁰, urinvägsinfektion^{0,*}, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion⁰	<u>Mycket vanliga</u> Pneu moni^{0,a}, neutropen inf ektion <u>Vanliga</u> Sepsis^{0,b}, bakteriemi, lunginfektion⁰, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bron kit⁰, influensa⁰, gast roenterit⁰, herpes zos ter⁰, infektion⁰
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> Myelodysplastiskt syndrom^{0,*}	
Blodet och lymfsyste met	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Mycket vanliga</u>

Organsystem /Godkänd term	Alla biverkningar /frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Neutropeni ^{^,0} , febril neutropeni ^{^,0} , tromb ocytopeni ^{^,0} , anemi, l eukopeni ⁰ , lymfopeni	Neutropeni ^{^,0} , febril neutropeni ^{^,0} , tromb ocytopeni ^{^,0} , anemi, l eukopeni ⁰ , lymfopeni <u>Vanliga</u> Pancytopeni ⁰
Metabolism och nutrit ion	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi	<u>Vanliga</u> Hypokalemi, dehydrer ing
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Parestesi <u>Vanliga</u> Perifer neuropati ^c	<u>Vanliga</u> Huvudvärk
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Lungemboli ^{0,*}	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos ^{^,0,d}
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	<u>Mycket vanliga</u> Hosta <u>Vanliga</u> Dyspné ⁰ , rinorré	<u>Vanliga</u> Dyspné ⁰
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående <u>Vanliga</u> Kräkning, smärta i övre delen av buken	<u>Vanliga</u> Diarré, kräkning, illamående
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>

Organsystem /Godkänd term	Alla biverkningar /frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Onormala leverfunktionsvärden	Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmser <u>Vanliga</u> Myalgi, muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, pyrexia	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni

⁰ Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som har genomgått ASCT

* Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

^ Se detta avsnitt med beskrivning av särskilda 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

Organsystem /Godkänd term	Alla biverkningar /frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
^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 Farmakodynamik).

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	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{0,00} , övre luftvägsinfektion ⁰ , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ⁰	<u>Vanliga</u> Pneumoni ^{0,00} , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ⁰ , cellulit ⁰ , sepsi

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	oner)⁰, nasofaryngit, faryngit, bronkit⁰, rinit <u>Vanliga</u> Sepsis^{0,00}, lunginfektion⁰⁰, urinvägsinfektion⁰⁰, sinusit⁰	s^{0,00}, lunginfektion⁰⁰, bronkit⁰, luftvägsinfektion⁰⁰, urinvägsinfektion⁰⁰, infektiös enterokolit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom^{^,0}, skivepitelcancer^{^,0,*}	<u>Vanliga</u> Akut myeloisk leukemi⁰, myelodysplastiskt syndrom⁰, skivepitelcancer i huden^{^,0,**} <u>Ovanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp⁰, basalcellskarcinom^{^,0}, tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^,0,00}, trombocytopeni^{^,0,00}, anemi⁰, blödningsrubbning[^], leukopeni, lymfopeni <u>Vanliga</u>	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^,0,00}, trombocytopeni^{^,0,00}, anemi⁰, leukopeni, lymfopeni <u>Vanliga</u>

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Febril neutropeni ^{^,0} , pancytopeni ⁰ <u>Mindre vanliga</u> Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	Febril neutropeni ^{^,0} , pancytopeni ⁰ , hemolytisk anemi <u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation, koagulopati
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet [^]	
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreoidism	
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi ^{0,00} , hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi ⁰ , hyponatremi ⁰ , dehydrering ⁰⁰ , minskad aptit, viktninskning <u>Vanliga</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalcemi ⁺	<u>Vanliga</u> Hypokalemi ^{0,00} , hyperglykemi, hypokalcemi ⁰ , <i>diabetes mellitus</i> ⁰ , hypofosfatemi, hyponatremi ⁰ , hyperurikemi, dehydrering ⁰⁰ , gikt, nedsatt aptit ⁰⁰ , viktninskning
Psykiska störningar	<u>Mycket vanliga</u> Depression, sömnlöshet <u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido	<u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Mycket vanliga</u>

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati ⁰⁰ , parestesi, yrsel ⁰⁰ , tremor, dysgeusi, huvudvärk <u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans, synkope ⁰⁰ , neuralgi, dysestesi	Perifer neuropati ⁰⁰ <u>Vanliga</u> Cerebrovaskulära händelser ⁰ , yrsel ⁰⁰ , synkope ⁰⁰ , neuralgi <u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning ^, transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi
Ögon	<u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn <u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa	<u>Vanliga</u> Katarakt <u>Mindre vanliga</u> Blindhet
Öron och balansorgan	<u>Vanliga</u> Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus	
Hjärtat	<u>Vanliga</u> Förmaksflimmer ^{0,00} , bradykardi <u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole	<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut)^ ⁰ , förmaksflimmer ^{0,00} , kongestiv hjärtsvikt ⁰ , takykardi, hjärtsvikt ^{0,00} , myokardischemi ⁰
Blodkärl	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändels	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändels

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	er, främst djup ventrombos och lungemboli ^{^,0,00} , hypotoni ⁰⁰ <u>Vanliga</u> Hypertoni, ekkymos [^]	er, främst djup ventrombos och lungemboli ^{^,000} <u>Vanliga</u> Vaskulit, hypotoni ⁰⁰ , hypertoni <u>Mindre vanliga</u> Ischemi, perifer ischemi, Intrakraniell venös sinustrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné ^{0,00} , näsblod [^] , hosta <u>Vanliga</u> Dysfoni	<u>Vanliga</u> Andnöd ⁰ , dyspné ^{0,00} , pleuritsmärta ⁰⁰ , hypoxi ⁰⁰
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré ^{0,00} , förstoppning ⁰ , buksmärta ⁰⁰ , illamående, kräkning ⁰ , dyspepsi, muntorrhet, stomatit <u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande	<u>Vanliga</u> Blödning i mag-tarmkanalen ^{^,0,00} , obstruktion i tunntarmen ⁰⁰ , diarré ⁰ , förstoppning ⁰ , buksmärta ⁰⁰ , illamående, kräkning ⁰

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	magsår och blödning i tandköttet) ⁰⁰ , dysfagi <u>Mindre vanliga</u> Kolit, blindtarmsinflammation	
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT <u>Vanliga</u> Hepatocellulär skada ⁰⁰ , onormala leverfunktionsvärden ⁰⁰ , hyperbilirubinemi <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt [^]	<u>Vanliga</u> Gallstas ⁰ , levertoxicitet, hepatocellulär skada ⁰⁰ , förhöjt ALAT, onormala leverfunktionsvärden ⁰⁰ <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt [^]
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag ⁰⁰ , klåda <u>Vanliga</u> Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem <u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och	<u>Vanliga</u> Hudutslag ⁰⁰ <u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom ⁰⁰

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	systemiska symtom ⁰⁰ , missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelsvaghet⁰⁰, muskelkramper, skelettsmärta⁰, smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{0,00}), smärta i extremitet, myalgi, artralgi⁰ <u>Vanliga</u> Ledsvullnad	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet⁰⁰, skelettsmärta⁰, smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{0,00}) <u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad
Njurar och urinvägar	<u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)^{0,00} <u>Vanliga</u> Hematuri[^], urinretention, urininkontinens <u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom	<u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion	

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{0,00}, ödem (inklusive perifert ödem), pyrexia^{0,00}, asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexia, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet) <u>Vanliga</u> Bröstsmärta⁰⁰, letargi	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{0,00} <u>Vanliga</u> Perifert ödem, pyrexia⁰⁰, asteni
Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer	<u>Vanliga</u> Fall, kontusion[^]	
00 Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som hade fått lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason. [^] Se detta avsnitt med beskrivning av särskilda biverkningar 0 Biverkningar som har rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats		

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
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 för kombinationsbehandling vid follikulärt lymfom

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 3: 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	<u>Mycket vanliga</u> Övre luftvägsinfektion <u>Vanliga</u> Pneumoni⁰, influensa, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion	<u>Vanliga</u> Pneumoni⁰, sepsis⁰, lunginfektion, bronkit, gastroenterit, sinuit, urinvägsinfektion, cellulit⁰

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Mycket vanliga</u> TFR [^] <u>Vanliga</u> Skivepitelcancer i huden ^{0,^,+}	<u>Vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{^,0}
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^,0} , anemi ⁰ , trombocytopeni [^] , leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^,0} <u>Vanliga</u> Anemi ⁰ , trombocytopeni [^] , febril neutropeni ⁰ , pancytopeni, leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit, hypokalemi <u>Vanliga</u> Hypofosfatemi, dehydrering	<u>Vanliga</u> Dehydrering, hyperkalemi ⁰ , hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
Psykiska störningar	<u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	<u>Vanliga</u> Synkope

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Hjärtat	Mindre vanliga Arytmi ⁰	
Blodkärl	Vanliga Hypotoni	Vanliga Lungemboli ⁰ , hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Dyspné ⁰ , hosta Vanliga Orofaryngeal smärta, dysfoni	Vanliga Dyspné ⁰
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Buksmärta ⁰ , diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, dyspepsi Vanliga Övre buksmärta, stomatit, muntorrhet	Vanliga Buksmärta ⁰ , diarré, förstoppning, stomatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Hudutslag*, klåda Vanliga Torr hud, nattliga svettningar, erytem	Vanliga Hudutslag*, klåda
Muskuloskeletalsystemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmer, ryggvärk, artralgi Vanliga	Vanliga Muskelsvaghet, nacksmärta

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
	Smärta i extremiteter, muskelsvaghet, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta	
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Akut njurskada ⁰
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Pyrexia, trötthet, asteni, perifert ödem <u>Vanliga</u> sjukdomskänsla, frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni
Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alaninaminotransferas <u>Vanliga</u> Viktminskning, förhöjt blodbilirubin	

^ Se detta avsnitt Beskrivning av särskilda biverkningar

Algoritm som användes för follikulärt lymfom:

Kontrollerad fas 3-studie:

- Biverkningar i NHL-007 - Alla behandlingsutlösta biverkningar hos $\geq 5,0$ % 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

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
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 $\geq 5,0$ % av försökspersonerna - Biverkningar av grad 3 eller 4 i NHL-008 - Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterats hos $\geq 1,0$ % av försökspersonerna - Allvarliga biverkningar i NHL-008 - Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar som rapporterats hos $\geq 1,0$ % av försökspersonerna 0 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 i de viktigaste kliniska prövningarna har nedanstående tabell tagits fram från data som samlats in efter godkännandet av försäljningstillståndet.

Tabell 4. Biverkningar som rapporterats efter godkännandet vid användning hos patienter som behandlas med lenalidomid

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/ frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av <i>herpes zoster</i> och hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av <i>herpes zoster</i> och hepatit B-virus
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvat hemofili	
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion [^] <u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade fasta organ	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion [^]

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/ frekvens
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreoidism	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga Pulmonell hypertension	<u>Sällsynta</u> <u>Pulmonell hypertension</u> <u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumonit
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, tarm- och tjocktarmsperforation)^
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^, cytolytisk hepatit^, kolestatisk hepatit^, blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit^	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> Stevens-Johnsons syndrom^, toxisk epidermal nekrolys^

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/ frekvens
		Ingen känd frekvens L eukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [^]
[^] se detta avsnitt med beskrivning av särskilda 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 Graviditet och Prekliniska uppgifter). 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 som underhållsbehandling

Underhållsbehandling med lenalidomid efter ASCT förknippas med en högre frekvens för neutropeni av grad 4 jämfört med underhållsbehandling med placebo (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 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 sattes in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02).

En underhållsbehandling med lenalidomid efter ASCT förknippas med en högre frekvens trombocytopeni av grad 3 eller 4 jämfört med underhållsbehandling med placebo (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 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 som behandlas med lenalidomid som monoterapi (se avsnitt Interaktioner).

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, bröstorg 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 få lenalidomid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). 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.

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 någon statin.

Sköldkörtelrubbningar

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

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumour flare reaction") och tumörlyssyndrom (TLS)

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

Överdoser

Det finns ingen specifik erfarenhet av behandling av överdosering med lenalidomid hos patienter trots att vissa patienter exponerats 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 understödande behandling.

Farmakodynamik

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 multipelt myelom-plasmatumörceller och tumörceller från FL), förstärker T- och NK-cellsmedierad immunitet och ökar antalet NK-, T- och NKT-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 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 för studien.

Inom 90–100 dagar efter ASCT randomiserades patienterna 1:1 till att få antingen underhållsbehandling med lenalidomid eller placebo. Underhållsdosen var 10 mg lenalidomid 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 sjukdomskaraktistik balanserades

över båda armarna.

Studien avblindades efter rekommendationer av dataövervakningskommittén efter att tröskelvärde 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 5.

Tabell 5. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (n = 231)	Placebo (n = 229)
Undersökar-uppskattad PFS		
Median ^a PFS-tid, månader (95 % CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
	0,61 (0,48; 0,76); $< 0,001$	

HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d		
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 underhållsbehandling med lenalidomid eller placebo (10 mg lenalidomid 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 lenalidomidbehandlingskuror (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 Varningar och försiktighet).

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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 cykler (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 6. Fördelen med RVd observerades oavsett lämplighet för stamcellstransplantation.

Tabell 6. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckorscykler x 8) (n = 263)	Rd (4- veckorscykler x 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)
	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	

HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d		
Svar – n (%)		
Totala svar (ORR): CR, VGPR, eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ 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 Tvådelad 95 % CI om mediantiden. ^c Baserat på modellen för ostratifierad riskfördelning enligt Cox jämfört med riskfunktioner förknippade med behandlingsarmarna (RVd:Rd). ^d p-värdet baserat 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 Dosering). 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 (låg molekylärt 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 där mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 45,5 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 7:

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	MPT (n = 547)
Undersökar-uppskattad 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		
PFS2e – (månader)			
	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)

Median ^a -PFS2, månader (95 % CI) ^b			
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 ^a OS-tid, månader (95 % CI) ^b	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^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)

PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Totalt svar: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Svarsduration - (månader)^h			
Median ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = 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)

^f Medianvärdet är det univariata statistiska utan justering för censur.

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

^h Data-cut 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 8.

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektdata

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
Undersökar-uppskattad 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)^a			
Median ^a PFS2, 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)
Undersökar-uppskattat 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 effektmåttet 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 Cooperative 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-/dex-armen 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-/dex-gruppen få kombinationsbehandling med len/dex.

En analys vid effekten av förlängd uppföljning utfördes med en medianuppföljning på 130,7 veckor. Tabell 9 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 9. 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	60,1	20,1	0,350 [0,287; 0,426]
Median [95 % CI], veckor	[44,3; 73,1]	[17,7; 20,3]	p < 0,001
PFS	48,1	20,0	0,393 [0,326; 0,473]
	[36,4; 62,1]	[16,1; 20,1]	p < 0,001

Median [95 % CI], veckor			
OS	164,3	136,4	0,833 [0,687; 1,009]
Median [95 % CI], veckor	[145,1; 192,6]	[113,1; 161,7]	p = 0,045
1-års OS-frekvens	82 %	75 %	
Svarsfrekvens			Oddsratio [95 % CI], p-värde^b
Total respons (overall response) [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
CR [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	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.			

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 provarens 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 kroppsytta (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. Effekresultat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 10.

Tabell 10: 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)	39,4	13,8
(månader)	(25,1; NE)	(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	118 (80,3)	82 (55,4)
(%)		
(IRC, 2007 IWGRC)		
95 % CI ^f	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Komplett remission^d, n (%)	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)

(IRC, 2007 IWGRC)		
95 % CI ^f		
Varaktighet av respons ^d	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
(median) (månader)		
95 % CI ^a		
Total överlevnad ^{d,e} (OS)		
OS-frekvens efter 5 år, n (%)	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
95 % CI		
HR [95 % CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Uppföljning		
Medianduration för uppföljning	67,81	65,72
(min, max) (månader)	(0,5; 89,3)	(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 R²-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/m² 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 kroppsytta (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 11: Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandling) i studie CC-5013-NHL-008

	Alla försökspersoner			Försökspersoner med FL		
	Totalt n = 187a	Refraktär mot rituxima b: Ja n = 77	Refraktär mot rituxima b: Nej n = 110	Totalt n = 148	Refraktär mot rituxima b: Ja n = 60	Refraktär mot rituxima b: 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 responde rs	n = 127	n = 45	n = 82	n = 104	n = 35	n = 69
% försöksp ersoner 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)
% försöksp ersoner	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)

med DoR b ≥ 12 mån. (95 % CI) ^c						
CI = konfidensintervall; DoR = varaktighet av respons; FL = follikulärt lymfom ^a Primär analyspopulation i denna studie är population utvärderingsbar avseende induktionseffekt (<i>induction efficacy evaluable</i>, 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.						

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller lenalidomid för alla grupper av den pediatrika populationen för mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

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 fetthinnehåll och högt kaloriinnehåll till friska försökspersoner minskar absorptionens omfattning, vilket leder till en minskning på cirka 20 % av AUC (arean under koncentrationstidskurvan) och en sänkning på 50 % av C_{max} i plasma. I huvudprövningarna för multipelt myelom, där effekten och säkerheten fastställdes för lenalidomid, administrerades dock läkemedlet oavsett födointag. Alltså kan lenalidomid administreras såväl med som utan mat.

Distribution

In vitro var bindningen hos ^{14}C -märkt lenalidomid till plasmaprotein er 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 dos en) efter administrering av 25 mg/dag och läkemedlet är omöjligt att spåra i sädesvätskan hos friska personer 3 dagar efter utsättning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Metabolism och eliminering

Resultat av metabolismstudier *in vitro* på människa visar att lenalidomid inte metaboliseras via cytokrom P450-enzym, vilket tyder på att administrering av lenalidomid tillsammans med läkemedel som hämmar cytokrom P450-enzym 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. Hydroxilenalidomid 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.

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 åldern 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 Dosering.

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser innefattade patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ($n = 16$, totalt bilirubin > 1 till $\leq 1,5 \times$ 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) inte har någon kliniskt relevant effekt på clearance av lenalidomid hos vuxna patienter.

Prekliniska uppgifter

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 visceral 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 viktninskning, 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, embryocellstransformation hos guldhamster) 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 skelettavvikelse hos fostren observerades också vid 10 och 20 mg/kg/dag.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Lenalidomide Teva 2,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 2,5 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 5 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 7,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 7,5 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 10 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 10 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 15 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 15 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 20 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 20 mg lenalidomid.

Lenalidomide Teva 25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidhydrokloridhydrat i en mängd som motsvarar 25 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt:

Lenalidomide Teva 2,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 0,5 mg natrium.

Lenalidomide Teva 5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 0,5 mg natrium.

Lenalidomide Teva 7,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 0,67 mg natrium.

Lenalidomide Teva 10 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 0,9 mg natrium.

Lenalidomide Teva 15 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 1,35 mg natrium.

Lenalidomide Teva 20 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 1,80 mg natrium.

Lenalidomide Teva 25 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 2,25 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Talk

Kapselskal

Lenalidomide Teva 2,5 mg, 10 mg och 20 mg

Gelatin Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Indigokarmin (E132)

Lenalidomide Teva 5 mg och 25 mg

Gelatin

Titandioxid (E171)

Lenalidomide Teva 7,5 mg

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Lenalidomide Teva 15 mg

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid

Koncentrerad ammoniak

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Kapslarna får inte öppnas eller krossas. Om pulver med lenalidomid kommer i kontakt med huden, ska huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Om lenalidomid kommer i kontakt med någon slemhinna ska området 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 Varningar och försiktighet).

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

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel.

Lenalidomide Teva 2,5 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 4 (cirka 14,3 mm långa) märkta med "2.5" i svart på den vita underdelen och försedda med grönt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 5 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 4 (cirka 14,3 mm långa) märkta med "5" i svart på den vita underdelen och försedda med vitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i

naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 7,5 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 2 (cirka 18 mm långa) märkta med "7,5" i svart på den vita underdelen och försedda med elfenbensvitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 10 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 2 (cirka 18 mm långa) märkta med "10" i svart på den elfenbensvita underdelen och försedda med grönt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 15 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 1 (cirka 19,4 mm långa) märkta med "15" i svart på den vita underdelen och försedda med blått lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 20 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 0 (cirka 21,7 mm långa) märkta med "20" i svart på den blå underdelen och försedda med grönt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Lenalidomide Teva 25 mg hårda kapslar

Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 0 (cirka 21,7 mm långa) märkta med "25" i svart på den vita underdelen och försedda med vitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 5 mg Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 4 (cirka 14,3 mm långa) märkta med "5" i svart på den vita underdelen och försedda med vitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

21 kapsel/kapslar blister, 14587:07, F

Kapsel, hård 10 mg Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 2 (cirka 18 mm långa) märkta med "10" i svart på den elfenbensvita underdelen och försedda med grönt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

21 kapsel/kapslar blister, 14330:96, F

Kapsel, hård 15 mg Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 1 (cirka 19,4 mm långa) märkta med "15" i svart på den vita underdelen och försedda med blått lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

21 kapsel/kapslar blister, 16170:10, F

Kapsel, hård 20 mg Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 0 (cirka 21,7 mm långa) märkta med "20" i svart på den blå underdelen och försedda med grönt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

21 kapsel/kapslar blister, 17007:55, F

Kapsel, hård 25 mg Hårda, ogenomskinliga kapslar av storlek 0 (cirka 21,7 mm långa) märkta med "25" i svart på den vita underdelen och försedda med vitt lock. Kapselskalen innehåller pulver eller en pulverkaka i naturvitt eller ljusgult/beige.

21 kapsel/kapslar blister, 17388:10, F