

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar
Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.
Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 33,2 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 66,4 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 99,7 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 132,9 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 199,3 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 265,8 mg laktos.
Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar: Varje kapsel innehåller 332,2 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Hård kapsel.

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 14,3 mm och märkt "L9NL" och "2.5".
Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt vitt kapsellock, längd på cirka 18,0 mm och märkt "L9NL" och "5".
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt gult kapsellock, längd på cirka 18,0 mm och märkt "L9NL" och "7.5".
Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig gul kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "10".
Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt blått till ljusblått kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "15".
Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig blå till ljusblå kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "20".
Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar: Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt

vitt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "25".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

Lenalidomid Zentiva är som kombinationsbehandling med dexametason eller bortezomid och dexametason eller melfalan och prednison (se avsnitt 4.2) indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom som inte är lämpade för transplantation. Lenalidomid Zentiva i kombination med dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått minst en tidigare behandlingsregim.

Myeloplastiskt syndrom

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

Mantelcellslymfom

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

Follikulärt lymfom

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).
- Dosjusteringar, under behandling och omstart av behandling, rekommenderas för att hantera trombocytopeni, neutropeni av grad 3 eller 4, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 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 lämpliga för transplantation

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 av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1–21 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

	Lenalidomid¹	Dexametason¹
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	Inte tillämpligt

¹ Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra.

– Trombocytopeni

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till $< 25 \times 10^9/l$	Sätt ut lenalidomiddoseringen under återstoden av cykeln ¹
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Gå ner 1 dosnivå när doseringen återupptas i nästa cykel

¹ Om dosbegränsande toxicitet (Dose Limiting Toxicity, DLT) inträffar efter dag 15 i en cykel ska lenalidomiddosering avbrytas under minst återstoden av den innevarande 28-dagarscykeln.

– Absolut neutrofiltal, ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd¹
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Avbryt lenalidomidbehandling 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå, en gång dagligen

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och behålla 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 trombocytal 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 $< 50 \times 10^9/l$.

Den rekommenderade startdosen är lenalidomid 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1-14 i varje 21-dagarscykel i kombination med bortezomib och dexametason. Bortezomib ska administreras genom subkutan injektion (1,3 mg/m² 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 5.1 och motsvarande produktresumé.

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

Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression

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

– Dosminskningssteg

	Lenalidomid¹
Startdos	25 mg
Dosnivå -1	20 mg
Dosnivå -2	15 mg
Dosnivå -3	10 mg
Dosnivå -4	5 mg
Dosnivå -5	2,5 mg

¹ Dosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd¹
Först sjunker till < 0,5 x 10 ⁹ /l Återgår till ≥ 1 x 10 ⁹ /l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid vid startdos en gång dagligen
Återgår till ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid vid dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under < 0,5 x 10 ⁹ /l Återgår till ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid vid nästa lägre dosnivå en gång dagligen.

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med 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 lenalidomid 10 mg oralt en gång dagligen på dag 1–21 i upprepade 28-dagars cykler under upp till 9 cykler, melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1–4 i upprepade 28-dagarscykler och prednison 2 mg/kg oralt på dag 1–4 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 1–21 i upprepade 28-dagarscykler, givet fram till sjukdomsprogression.

– Dosminskningssteg

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Startdos	10 mg ¹	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	Inte tillämpligt	0,25 mg/kg

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten vid någon dosnivå ska G-CSF läggas till och dosnivån för lenalidomid bibehållas.

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd¹
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Avbryt lenalidomidbehandling 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen.

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med 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)¹
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)	

- ¹ Efter 3 cykler av underhållsdos av lenalidomid kan dosen ökas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

– Trombocytopeni

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Sjunker till $< 30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på dosnivå -1, en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning $< 30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

– ANC - neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd¹
Sjunker till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på dosnivå -1, en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning under $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med 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

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

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

– Dosminskningssteg

	Lenalidomid
--	--------------------

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

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ¹
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Avbryt lenalidomidbehandling 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen.

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med G-CSF och behåll dosnivån av lenalidomid.

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Lenalidomidbehandling får inte inledas om ANC är $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttallet är $< 25 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

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

- Dosminskningssteg

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

- Trombocytopeni

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till $< 25 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ vid minst 2 tillfällen i ≥ 7 dagar eller när trombocyttallet återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$ oavsett tidpunkt	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 or -3) en gång dagligen

- ANC-neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd
Minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 or -3) en gång dagligen

Utsättning av lenalidomid

Patienter som inte uppnått åtminstone ett erytrocytsvar klassificerat som minor inom 4 månader efter behandlingens start, påvisat genom en reduktion av transfusionsbehovet med minst 50%, eller om patienten inte får transfusioner, en höjning av hemoglobinet med 1 g/dl, ska avsluta lenalidomidbehandlingen.

Mantelcellslymfom (MCL)

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler.

- Dosminskningssteg

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

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

- Trombocytopeni

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

- ANC-neutropeni

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

Follikulärt lymfom (FL)

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

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 20 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 behandlingscykler. Den rekommenderade startdosen för rituximab är 375 mg/m² 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

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

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

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd ¹
Minskar till $< 1 \times 10^9/l$ i minst sju dagar eller minskar till $< 1 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1) en gång dagligen.
För varje efterföljande minskning $< 1 \times 10^9/l$ i minst sju dagar eller minskning till $< 1 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5^\circ C$) eller minskning till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomide och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3,) en gång dagligen. Ge inte doser under dosnivå -3

¹ Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med G-CSF.

MCL eller 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 väsketillförsel 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 väsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärdena har normaliserats. Rasburikasbehandling och eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren. När TLS gått tillbaka till grad 0 kan lenalidomid återupptas med nästa lägre dos om läkaren bedömer att så är lämpligt (se avsnitt 4.4).

Inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction")

Behandling med lenalidomid kan efter läkares bedömning fortsätta hos patienter med 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 4.4).

Alla indikationer

Vid andra toxiciteter av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterade till lenalidomid ska behandlingen avbrytas och endast påbörjas igen på nästa lägre dosnivå när toxiciteten har

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

Särskilda populationer

Pediatrisk population

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

Äldre

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

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

- *Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM): patienter som inte är lämpade för transplantation*

Patienter med NDMM i åldern 75 år och äldre ska utvärderas noga innan behandling övervägs (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Kombinationsbehandling med lenalidomid tolererades sämre hos patienter med NDMM 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.

- *MDS*

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

- *MCL*

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

– *FL*

När det gäller patienter med FL 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.

Nedsatt njurfunktion

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

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion och multipelt myelom, MDS, MCL eller FL. 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 ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, inte dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen ² 15 mg varannan dag
ESRD ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, 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.

– *MDS*

Njurfunktion (Cl_{cr})	Dosjustering	
Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/min}$)	Startdos	5 mg en gång dagligen dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
	Dosnivå -1 ¹	2,5 mg en gång dagligen dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
	Dosnivå -2 ¹	2,5 mg en gång varannan dag, dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
Gravt nedsatt njurfunktion ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$, ej dialyskrävande)	Startdos	2,5 mg en gång dagligen dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler

	Dosnivå -1 ¹	2,5 mg en gång varannan dag, dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
	Dosnivå - 2 ¹	2,5 mg två gånger i veckan dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
Kronisk njursvikt (ERSD, End Stage Renal Disease) (Cl _{cr} < 30 ml/min, dialyskrävande)	Startdos	2,5 mg en gång dagligen dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen	Dosnivå -1 ¹	2,5 mg en gång varannan dag, dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
	Dosnivå - 2 ¹	2,5 mg två gånger i veckan dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler

¹ Rekommenderade dosminskningssteg under behandling och vid omstart av behandling för att hantera neutropeni eller trombocytopeni av grad 3 eller 4, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterad till lenalidomid, så som beskrivs ovan.

– *MCL*

Njurfunktion (Cl_{cr})	Dosjustering dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ Cl _{cr} < 50 ml/min)	10 mg en gång dagligen ¹
Gravt nedsatt njurfunktion (Cl _{cr} < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen ² 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ERSD, End Stage Renal Disease) (Cl _{cr} < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen

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

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

– *FL*

Njurfunktion (Clcr)	Dosjustering dag 1-21 av upprepade 28-dagarscykler
Måttligt nedsatt njurfunktion (30 ≤ Clcr < 60 ml/min)	10 mg en gång dagligen ^{1,2}
Gravt nedsatt njurfunktion (Clcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen.
ESRD (Clcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

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

² Till patienter med en startdos om 10 mg, vid dosminskning för att hantera neutropeni eller trombocytopeni av grad 3 eller 4 eller annan toxicitet av grad 3 eller 4

som bedöms ha samband med lenalidomid, ska dosen inte understiga 5 mg varannan dag eller 2,5 mg en gång dagligen.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning.

Lenalidomid Zentiva-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 blisterförpackningen ska man endast trycka på ena änden av kapseln.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Graviditetsvarning

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

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

Kriterier för infertila kvinnor

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

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

Rådgivning

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

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

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

- Förstå de förväntade riskerna för fosterskada vid graviditet efter samlag med en gravid kvinna eller en fertil kvinna.
- Förstå nödvändigheten av att använda kondom vid samlag med en gravid kvinna eller en fertil kvinna som inte använder effektiva preventivmedel (även om mannen har genomgått vasektomi), under behandling och i minst 7 dagar efter dosavbrott och/eller utsättning av behandling.
- Förstå att om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar Lenalidomid Zentiva eller strax efter det att han slutat att ta Lenalidomid Zentiva, ska han informera sin behandlande läkare omedelbart och att det rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialist inom eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

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

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

Preventivmetoder

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

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

- Implantat

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

På grund av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter med multipelt myelom som tar lenalidomid i kombinationsbehandling, och i mindre utsträckning hos patienter med multipelt myelom, MDS och MCL vilka behandlas med lenalidomid som monoterapi, rekommenderas inte kombinations-p-piller (se avsnitt 4.5). Om patienten använder kombinations-p-piller bör hon byta till en av de effektiva metoder som förtecknas ovan. Risken för venös tromboembolism kvarstår i 4–6 veckor efter avbrott av behandling med kombinations-p-piller. Effekten av kontraktiva steroider kan försämrats vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).

Implantat och levonorgestrelutsöndrande intrauterina system är förenade med en ökad infektionsrisk vid insättandet och oregelbundna vaginala blödningar. Profylaktiska antibiotika bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni.

Kopparavgivande spiraler rekommenderas inte generellt på grund av de potentiella infektionsriskerna vid insättandet och förlusten av menstruationsblod som kan ha negativ effekt på patienter med neutropeni eller trombocytopeni.

Graviditetstest

För fertila kvinnor måste medicinskt övervakade graviditetstester med lägsta känslighet på 25 mIE/ml utföras i enlighet med lokal praxis och enligt nedanstående anvisningar. Detta krav inkluderar fertila kvinnor som idkar absolut och kontinuerlig avhållsamhet. Graviditetstest, förskrivning och utlämning av läkemedlet ska helst ske samma dag. Utlämning av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar från förskrivningsdagen.

Före inledning av behandling

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

Uppföljning och behandlingens slut

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

Ytterligare 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 6.6).

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 patienten om den förväntade teratogena risken och de strikta åtgärderna för graviditetsprevention som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig utbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg enligt överenskommelse med respektive nationell behörig myndighet. I samarbete med respektive nationell behörig myndighet har ett program för kontrollerad tillgång införts. Detta innefattar användningen av ett patientkort och/eller motsvarande verktyg för förskrivnings- och/eller utlämningskontroller, och insamling av information relaterad till indikationen, för att övervaka användning utanför indikation, inom det nationella territoriet. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat. Recept till fertila kvinnor får gälla för behandling under högst 4 veckor i enlighet med doseringsregimerna för de godkända indikationerna (se avsnitt 4.2) och recept till alla övriga patienter får gälla för behandling under högst 12 veckor.

Andra varningar och försiktighetsmått

Hjärtinfarkt

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

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

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

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

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

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

Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på tromboembolism.

Patienter ska instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symtom som andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben. Profylaktiska, antitrombotiska läkemedel bör rekommenderas, särskilt hos patienter med flera trombotiska riskfaktorer.

Beslutet att sätta in 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, några fatala, har rapporterats hos patienter som har behandlats med lenalidomid. Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom föreinitiering 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 MCL ska övervakning ske varannan vecka under cykel 3 och 4 och därefter i början av varje cykel. Hos patienter med FL ska övervakning ske varje vecka under de första 3 veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till och med 4, och därefter i början av varje cykel.

Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Vid neutropeni ska läkaren beakta användningen av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber.

Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på blödning, inklusive petekier och näsblod, i synnerhet hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som tenderar att inducera blödning (se Blödningsrubbningar i avsnitt 4.8).

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

- NDMM: patienter som har genomgått ASTC och behandlas med lenalidomid underhållsbehandling

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

Totalt sett observerades neutropeni av grad 4 med högre frekvens i underhållsarmarna med lenalidomid jämfört med underhållsarmarna med placebo i de 2 studierna som utvärderade underhållsbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter som har genomgått ASCT (32,1 % jämfört med 26,7 % [16,1 % jämfört med 1,8 % efter att underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 16,4 % jämfört med 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterade biverkningar av neutropeni som ledde till behandlingsavbrott med lenalidomid rapporterades hos 2,2 % av patienterna i CALGB 100104 respektive 2,4 % av patienterna i IFM 2005-02.

Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i armarna med underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med armarna med underhållsbehandling med placebo i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att

underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02). Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

- NDMM: patienter som inte är lämpade för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med lågdosdexametason

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

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

- NDMM: 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 NDMM 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 4.8). Mindre vanligt förekommande episoder med febril neutropeni av grad 4 observerades (1,7 % hos MPR+R-/MPR+p-behandlade patienter, jämfört med

0,0 % hos MPp+p-behandlade patienter, se avsnitt 4.8).

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

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

– MDS

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

– MCL

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

– FL

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

Sköldkörtelrubbningar

Fall av hypotyreos och fall av hypertyreos 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 NDMM.

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

”Tumour Flare Reaction” (TFR) och tumörlyssyndrom (TLS)

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. Fall av TLS och inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”), inklusive dödsfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). De patienter som löper risk att utveckla TLS och TFR är de med stor tumörbörda före behandlingen.

Försiktighet ska iaktas när lenalidomid introduceras hos dessa patienter. Dessa patienter ska övervakas noga, särskilt under den första cykeln eller vid dosökning, och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

– MCL

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

– FL

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

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

Tumörbörda

– MCL

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

Tidig död

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

Biverkningar

I studien MCL-002, under behandlingscykel 1, avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkningar, 7/11 (64 %).

Patienter med stor tumörbörda bör därför övervakas noga vad gäller biverkningar (se avsnitt 4.8), däribland tecken på smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR). Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar för TFR. Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

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

med talidomidbehandling ska inte behandlas med lenalidomid.

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 MDMM som inte var lämpade för transplantation observerades en 4,9-faldig ökning av incidensen av hematologiska SPM (fall av akut myeloisk leukemi (AML), MDS) 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 fick lenalidomid (9 cykler) i kombination med melfalan and prednison (1,57 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison (0,74 per 100 personår).

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

En 1,3-faldig ökning av incidensen av SPM med solid tumör har observerats hos patienter som fick 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 patienter med NDMM 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 (SCT). Även om denna risk ännu inte är fullständigt utredd bör den tas med i beräkningen när man överväger att använda och använder lenalidomid 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 högdosmelfalan och ASCT. Både före och under behandlingen bör läkare, med hjälp av

sedvanlig cancerscreening, noga utvärdera patienter avseende förekomst av SPM. Adekvat behandling ska sättas in vid behov.

Progression till AML vid MDS med låg och intermediär-1-risk

- Karotyp

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

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

- TP53-status

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

Progression till andra maligniteter vid MCL

Vid MCL är AML, B-cells maligniteter och icke-melanom hudcancer identifierade risker.

Nya primära maligniteter vid FL

I en studie av recidiverat/refraktärt iNHL som inkluderade patienter med FL 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 hos 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 HBV. En del av dessa fall har progredierat till akut leversvikt som lett till avbrytande av lenalidomid och adekvat antiviral behandling. HBV-status 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 iaktas 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 differentzialdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan samt analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom

polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. En negativ JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas. Om PML misstänks måste behandlingen skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent.

Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

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

Katarakt

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos.

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktosbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, det är näst intill ”natriumfritt”

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Orala preventivmedel

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

Warfarin

Samtidig administrering av upprepade doser om 10 mg lenalidomid hade ingen effekt på farmakokinetiken för engångsdoser av R- och S-warfarin. Samtidig administrering av en engångsdos warfarin om 25 mg hade ingen effekt på lenalidomids farmakokinetik. Det är emellertid inte känt om interaktion förekommer under klinisk användning (samtidig behandling med dexametason).

Dexametason är en svag till måttlig enzyminducerare och dess effekt på warfarin är okänd. Noggrann övervakning av warfarinkoncentrationen rekommenderas under behandlingen.

Digoxin

Samtidig administrering av en engångsdos digoxin (0,5 mg) och lenalidomid 10 mg en gång

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

Statiner

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

Dexametason

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

Interaktioner med hämmare av P-glykoprotein (P-gp)

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder för kvinnor och män

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

NDMM: 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 %]).

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

I SWOG S0777-studien var de allvarliga biverkningar som observerades mer frekvent ($\geq 5\%$) 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 lågdosdexametason

De allvarliga biverkningar som observerades oftare (≥ 5 %) med lenalidomid i kombination med lågdosdexametason (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 %).

NDMM: patienter som inte är lämpade för transplantation 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 4.4), Neutropeni av grad 4 (se avsnitt 4.4).

De observerade biverkningar som inträffade oftare vid behandling av multipelt myelom med lenalidomid och dexametason än med placebo och dexametason i poolade kliniska prövningar (MM-009 och MM-010) var:

- Trötthet (43,9 %), neutropeni (42,2 %), förstoppning (40,5 %), diarré (38,5 %), muskelkramp (33,4 %), anemi (31,4 %), trombocytopeni (21,5 %) och hudutslag (21,2 %).

MDS

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

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

Allvarliga biverkningar innefattar:

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

De oftast observerade biverkningarna vilka uppkom mer frekvent i lenalidomidgrupperna jämfört med kontrollarmen i fas 3-studien var:

- Neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper (16,7 %).

MCL

Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid hos patienter med MCL baseras på data från 254 patienter från en randomiserad, kontrollerad fas 2-studie, MCL-002 (se avsnitt 5.1).

Dessutom har biverkningar från en stödjande studie, MCL-001, inkluderats i tabell 3.

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

- Neutropeni (3,6 %), lungemboli (3,6 %), diarré (3,6 %).

De vanligaste observerade biverkningarna som förekom oftare i lenalidomidarmen jämfört med kontrollarmen i studien MCL-002 var:

- Neutropeni (50,9 %), anemi (28,7 %), diarré (22,8 %), trötthet (21,0 %), förstoppning (17,4 %), pyrexia (16,8 %) och hudutslag (inklusive allergisk dermatit) (16,2 %).

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

Under behandlingscykel 1 avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkningar, 7/11 (64 %). Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

FL

Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid i kombination med rituximab hos patienter med tidigare behandlat FL, 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) var:

- 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 organsystem 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 ($< 1/10\ 000$) och 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 multipelt myelom

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{1,2} Övre luftvägsinfektion Neutropen infektion Bronkit ¹ Influensa ¹ Gastroenterit ¹ Sinuit Nasofaryngit Rinit <u>Vanliga</u> Infektion ¹ Urinvägsinfektion ^{1,3} Nedre luftvägsinfektion Lunginfektion ¹	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{1,2} Neutropen infektion <u>Vanliga</u> Sepsis ^{1,4} Bakteriemi Lunginfektion ¹ Bakteriell nedre luftvägsinfektion Bronkit ¹ Influensa ¹ Gastroenterit ¹ Herpes Zoster ¹ Infektion ¹
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> MDS ^{1,3}	
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1,5} Febril Neutropeni ^{1,5} Trombocytopeni ^{1,5} Anemi Leukopeni ¹ Lymfopeni	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1,5} Febril neutropeni ^{1,5} Trombocytopeni ^{1,5} Anemi Leukopeni ¹ Lymfopeni <u>Vanliga</u> Pancytopeni [◇]
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi	<u>Vanliga</u> Hypokalemi Dehydrering

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Parestesi Vanliga Perifer neuropati	Vanliga Huvudvärk
Blodkär	Vanliga Lungemboli	Vanliga Djup ventrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga Hosta Vanliga Dyspné ¹ Rinorré	Vanliga Dyspné ¹
Magtarmkanalen	Mycket vanliga Diarré Förstoppning Buksmärta Illamående Vanliga Kräkning Smärta i övre delen av buken	Vanliga Diarré Kräkning Illamående
Lever och gallvägar	Mycket vanliga Onormala leverfunktionsvärden	Vanliga Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga Hudutslag Torr hud	Vanliga Hudutslag Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga Muskelspasmser Vanliga Myalgi Muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Trötthet Asteni Pyrexia	Vanliga Trötthet Asteni

¹ Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som har genomgått ASCT.

² "Pneumoni" kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande föredragna termer: bronkopneumoni, lobär pneumoni, Pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, *Klebsiella pneumoniae*-pneumoni, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom och pneumonit.

³ Gäller endast allvarliga biverkningar

⁴ "Sepsis" kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande föredragna termer: bakteriell sepsis, sepsis orsakad av pneumokocker, septisk chock och sepsis orsakad av stafylokokker.

⁵ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

⁶ "Perifer neuropati" kombinerad biverkningsterm som omfattar följande föredragna termer: perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati och polyneuropati.

⁷ ”Djup ventrombos” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande föredragna termer: djup ventrombos, trombos och ventrombos.

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid multipelt myelom

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

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

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{1, 2} Övre luftvägsinfektion¹ Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Nasofaryngit Faryngit Bronkit¹ Rinit <u>Vanliga</u> Sepsis^{1, 2} Lunginfektion² Urinvägsinfektion² Sinuit¹	<u>Vanliga</u> Pneumoni^{1, 2} Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Cellulit¹ Sepsis^{1, 2} Lunginfektion² Bronkit¹ Luftvägsinfektion² Urinvägsinfektion² Infektiös enterokolit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade (inkl. cystor och polyper)	<u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom^{1, 3} Skivepitelcancer^{1, 3, 4}	<u>Vanliga</u> AML¹ MDS¹ Skivepitelcancer i huden^{1, 3, 5} <u>Mindre vanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp¹ Basalcellskarcinom^{1, 3} TSL
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{1, 2, 3} Trombocytopeni^{1, 2, 3, 4} Anemi¹ Blödningsrubbning³ Leukopeni Lymfopeni <u>Vanliga</u> Febril Neutropeni^{1, 3} Pancytopeni¹	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{1, 2, 3} Trombocytopeni^{1, 2, 3} Anemi¹ Leukopeni Lymfopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{1, 3} Pancytopeni¹ Hemolytisk Anemi

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
	<u>Mindre vanliga</u> Hemolys Autoimmun hemolytisk anemi Hemolytisk anemi	<u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation Koagulopati
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet ³	
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreos	
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi ^{1, 2} Hyperglykemi Hypoglykemi Hypokalcemi ¹ Hyponatremi ¹ Dehydrering ² Minskad Aptit ² Viktninskning <u>Vanliga</u> Hypomagnesemi Hyperurikemi Hyperkalcemi ⁶	<u>Vanliga</u> Hypokalemi ^{1, 2} Hyperglykemi Hypokalcemi ¹ Diabetes mellitus ¹ Hypofosfatermi Hyponatremi ¹ Hyperurikemi Gikt Dehydrering ² Minskad Aptit ² Viktninskning
Psykiska störningar	<u>Mycket vanliga</u> Depression Sömnlöshet <u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido	<u>Vanliga</u> Depression Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati ² Parestesi Yrsel ² Tremor Dysgeusi Huvudvärk <u>Vanliga</u> Ataxi Nedsatt Balans Synkope ² Neuralgi Dysestesi	<u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati ² <u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse ¹ Yrsel ² Synkope ² Neuralgi <u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning ³ Transitorisk ischemisk attack Cerebral ischemi

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
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> Dövheter (inklusive hypoakusi) Tinnitus	
Hjärtat	<u>Vanliga</u> Förmaksflimmer^{1, 2} Bradykardi <u>Mindre vanliga</u> Arytmi QT-förlängning Förmaksfladder Ventrikulär extrasystole	<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut)^{1, 3} Förmaksflimmer^{1, 2} Kronisk Hjärtsvikt¹ Takykardi Hjärtsvikt^{1, 2} Myokardischemi¹
Blodkärl	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser³ främst djup ventrombos och lungemboli^{1, 2, 3} Hypotoni² <u>Vanliga</u> Hypertoni Ekkymos³	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser³ främst djup ventrombos och lungemboli^{1, 2, 3} <u>Vanliga</u> Vaskulit Hypotoni² Hypertoni <u>Mindre vanliga</u> Ischemi Perifer ischemi Intrakraniell venös sinustrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné^{1, 2} Näsblod³ Hosta <u>Vanliga</u> Dysfoni	<u>Vanliga</u> Andnöd¹ Dyspné^{1, 2} Pleuritsmärt² Hypoxi²

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré^{1, 2} Förstoppning¹ Buksmärt² Illamående Kräkning² Dyspepsi Muntorrhet Stomatit <u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorroider, blödande magsår och blödning i tandköttet)^{2, 3} Dysfagi <u>Mindre vanliga</u> Kolit Blindtarmsinflammation	<u>Vanliga</u> Blödning i mag- tarmkanalen^{1, 2, 3} Obstruktion i tunntarmen² Diarré² Förstoppning¹ Buksmärt² Illamående Kräkning²
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt ALAT Förhöjt ASAT <u>Vanliga</u> Hepatocellulär skada² Onormala Leverfunktionsvärden¹ Hyperbilirubinemi <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt³	<u>Vanliga</u> Gallstas¹ Levertoxicitet Hepatocellulär Skada² Förhöjt Alat Onormala leverfunktionsvärden¹ <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt³

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag² Klåda <u>Vanliga</u> Urtikaria Ökad svettning Torr hud Hyperpigmentering i huden Eksem Erytem <u>Mindre vanliga</u> DRESS² Missfärgad hud Fotosensitivitetsreaktion	<u>Vanliga</u> Hudutslag² <u>Mindre vanliga</u> DRESS²
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelsvaghet² Muskelkramp Skelettsmärta¹ Smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{1, 2}) Smärta i extremiteter Myalgi Artralgi¹ <u>Vanliga</u> Ledsvullnad	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet² Skelettsmärta¹ Smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{1, 2}) <u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad
Njurar och urinvägar	<u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)^{1, 2} <u>Vanliga</u> Hematuri³ 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/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet ^{1, 2} Ödem (inklusive perifert ödem) Pyrex ^{1, 2} Asteni Influensaliknande sjukdom (inklusive pyrex ^{1, 2} , hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet) <u>Vanliga</u> Bröstsmärta ^{1, 2} Letargi	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet ^{1, 2} <u>Vanliga</u> Perifert ödem Pyrex ^{1, 2} Asteni
Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlingskomp- likationer	<u>Vanliga</u> Fall Kontusion ³	

¹Biverkningar som har rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason eller med melfalan och prednison.

²Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som hade fått lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

³Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

⁴Skivepitelcancer rapporterades i kliniska prövningar av tidigare behandlade myelompatienter med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner.

⁵ Skivepitelcancer i huden rapporterades i en klinisk prövning av patienter med MDMM med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner.

⁶ Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

Tabellsammanfattning från monoterapi

Följande tabeller har tagits fram från de data som samlades in under huvudstudierna i monoterapi för MDS och MCL.

Tabell 3: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier av patienter med MDS som behandlas med lenalidomid¹

Organsystem/ föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ²	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ² <u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ² Bronkit
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{2, 3} Neutropeni ^{2, 3} Leukopeni, Anemi ²	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{2, 3} Neutropeni ^{2, 3} Leukopeni, Anemi ² <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{2, 3}
Endokrina systemet	<u>Mycket vanliga</u> Hypotyroidism	
Metabolism och Nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit <u>Vanliga</u> Järnöverskott Minskad vikt	<u>Vanliga</u> Hyperglykemi ² Minskad aptit
Psykiska störningar		<u>Vanliga</u> Förändrad sinnestämning ^{2, 4}
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Yrsel Huvudvärk <u>Vanliga</u> Parestesi	
Hjärtat		<u>Vanliga</u> Akut hjärtinfarkt ^{2, 3} Förmaksflimmer ² Hjärtsvikt ²
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypertoni Hematom	<u>Vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli ^{2, 3}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Näsblod ³	
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré ² Buksmärta (inklusive övre)	<u>Vanliga</u> Diarré ² Illamående

Organsystem/ föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
	Illamående Kräkning Förstoppning <u>Vanliga</u> Muntorrhet Dyspepsi	Tandvärk
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudtslag Pruritus	<u>Mycket vanliga</u> Hudtslag Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer Muskuloskeletal smärta (inklusive ryggsmärta ² och smärtor i extremiteter) Artralgi Myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta ²
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- ställ et	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet Perifert ödem Influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

Algoritm som användes för inklusion i produktresumén: Alla biverkningar som fångats upp i fas 3-studiealgoritmen är inkluderade i EU-produktresumén. För dessa läkemedelsbiverkningar gjordes en extra kontroll av frekvensen av läkemedelsbiverkningarna som fångades upp av fas 2-studiealgoritmen och om frekvensen av läkemedelsbiverkningarna i fas 2-studien var högre än i fas 3-studien, inkluderades händelsen i EU-produktresumén och med den frekvens som förekom i fas 2-studien.

¹ Algoritm som tillämpas för MDS

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

- o Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar med $\geq 1\%$ av patienterna i lenalidomid och minst 1% differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
 - Fas 2-studien av MDS
 - o Alla behandlingsorsakade biverkningar med $\geq 5\%$ av lenalidomidbehandlade patienter
 - o Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1% av de lenalidomidbehandlade patienterna
 - o Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar hos 1% av de lenalidomidbehandlade patienterna
- ² Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av MDS
- ³ Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar
- ⁴ Förändrad sinnesstämning rapporterades som en vanlig allvarlig biverkning i fas 3-studien av MDS; det rapporterades inte som en biverkning av grad 3 eller 4.

Tabell 4: Biverkningar som rapporterats i kliniska studier av patienter med MCL som behandlas med lenalidomid

Organsystem/ föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Nasofaryngit Pneumoni¹ <u>Vanliga</u> Sinuit	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Pneumoni¹
Neoplasier; benigna, laigna och ospecifierade (inkl. cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> TFR	<u>Vanliga</u> TFR Skivepitelcancer i huden^{1, 2} Basalcellskarcinom^{1, 2}
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni² Neutropeni^{1, 2} Leukopeni¹ Anemi¹ <u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{1, 2}	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni² Neutropeni^{1, 2} Anemi¹ <u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{1, 2} Leukopeni¹
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit Minskad vikt Hypokalemi	<u>Vanliga</u> Dehydrering¹ Hypnoatremi Hypokalcemi

Organsystem/ föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
	<u>Vanliga</u> Dehydrering ¹	
Psykiska störningar	<u>Vanliga</u> <u>Sömnlöshet</u>	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Dysgeusi Huvudvärk Perifer neuropati	<u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati Letargi
Öron och balansorgan	<u>Vanliga</u> Vertigo	
Hjärtat		<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) ^{1,2} Hjärtsvikt
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypotoni ¹	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos ¹ Lungemboli ^{1,2} Hypotoni ¹
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné ¹	<u>Vanliga</u> Dyspné ¹
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré ¹ Illamående ¹ Kräkning ¹ Förstoppning <u>Vanliga</u> Buksmärtor ¹	<u>Vanliga</u> Diarré ¹ Buksmärtor ¹ Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudtslag (inklusive allergisk dermatit) Pruritus <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar Torr hud	<u>Vanliga</u> Hudtslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer Ryggsmärta <u>Vanliga</u> Atralgi Extremitetssmärta Muskelsvaghet ¹	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta Muskelsvaghet ¹ Atralgi Extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt ¹

Organsystem/ föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet Asteni ¹ Perifert ödem Influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia ¹ , hosta) <u>Vanliga</u> Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Pyrexia ¹ Asteni ¹ Trötthet

Algoritm som användes för MCL

- Kontrollerad fas 2-studie på MCL:
 - o Alla behandlingsutlösta biverkningar hos $\geq 5\%$ av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst 2% skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm
 - o Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 hos $\geq 1\%$ av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst $1,0\%$ skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm
 - o Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar hos $\geq 1\%$ av försökspersonerna i lenalidomidarmen och minst $1,0\%$ skillnad i andel mellan lenalidomid- och kontrollarm
- Enarmad fas 2-studie på MCL
 - o Alla behandlingsutlösta biverkningar hos $\geq 5\%$ av försökspersonerna
 - o Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterats hos två eller fler försökspersoner
 - o Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar som rapporterats hos två eller fler försökspersoner

¹ Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av MCL

² Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

Tabellsammanfattning för kombinationsbehandling vid FL

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3– 4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Övre luftvägsinfektion <u>Vanliga</u> Pneumoni ¹ Influensa Bronkit Sinuit Urinvägsinfektion	<u>Vanliga</u> Pneumoni ¹ Sepsis ¹ Lunginfektion Bronkit Gastroenterit Sinuit Urinvägsinfektion Cellulit ¹
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Mycket vanliga</u> TFR ² 42 <u>Vanliga</u>	<u>Vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{1, 2}

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1, 2} Anemi ¹ Trombocytopeni ² Leukopeni ⁴ , Lymfopeni ⁵	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1, 2} <u>Vanliga</u> Anemi ¹ Trombocytopeni ² Febril neutropeni ¹ Pancytopeni Leukopeni ⁴ Lymfopeni ⁵
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit Hypokalemi <u>Vanliga</u> Hypofosfatemi Dehydrering	<u>Vanliga</u> Dehydrering Hyperkalcemi ¹ Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperurikemi
Psykiska störningar	<u>Vanliga</u> Depression Insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk Yrsel <u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati Dysgeusi	<u>Vanliga</u> Synkope
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Arytmi ¹	
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypotoni	<u>Vanliga</u> Lungemboli ^{1, 2} Hypotoni
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné ¹ Hosta <u>Vanliga</u> Orofaryngeal smärta Dysfoni	<u>Vanliga</u> Dyspné ¹

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Buksmärt ¹ Diarré Förstoppning Illamående Kräkningar Dyspepsi <u>Vanliga</u> Övre buksmärt Stomatit Muntorrhet	<u>Vanliga</u> Buksmärt ¹ Diarré Förstoppning Stomatit
Hud och subcutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag ⁶ Klåda <u>Vanliga</u> Torr hud Nattliga Svettningar Erytem	<u>Vanliga</u> Hudutslag ⁶ Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer Ryggvärk Artralgi <u>Vanliga</u> Smärta i extremiteter Muskelsvaghet Muskuloskeletal smärta Myalgi Nacksmärta	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet Nacksmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Pyrex 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	

Algoritmen som användes för FL:

- Kontrollerad fas 3-studie:

- o 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)
 - o Biverkningar av grad 3/ 4 i NHL-007 – Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 hos minst 1,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 1,0 % högre frekvens i lenalidomidarmen än i kontrollarmen - (säkerhetspopulation)
 - o 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:
 - o Biverkningar i NHL-008 – Alla behandlingsutlösta biverkningar hos $\geq 5,0$ % av försökspersonerna
 - o 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
 - o Allvarliga biverkningar i NHL-008 – Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar som rapporterats hos $\geq 1,0$ % av försökspersonerna
- 1 Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av FL
- 2 Se avsnitt 4.8, beskrivning av utvalda biverkningar
- 3 Gäller endast allvarliga biverkningar
- 4 Leukopeni omfattar de godkända termerna leukopeni och minskat antal vita blodkroppar
- 5 Lymfopeni omfattar de godkända termerna lymfopeni och minskat antal lymfocyter
- 6 Hudutslag omfattar de godkända termerna utslag och makulopapulöst utslag

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

Förutom ovanstående biverkningar som identifierats från de pivotala kliniska prövningarna, har nedanstående tabell tagits fram från data som samlats in efter godkännande.

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och HBV	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och HBV
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> TLS
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvad hemofili	
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade organ	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion ¹
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypertyreos	

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> Pulmonell hypertension	<u>Sällsynta</u> Pulmonell hypertension <u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumoni
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit Perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär inälv- och tjocktarmsperforation) ¹
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt ¹ Toxisk hepatit ¹ Cytolytisk hepatit ¹ Kolestatisk hepatit ¹ Blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit ¹	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt ¹ Toxisk hepatit ¹
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> SJS ¹ TEN ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> Leukocytoklastisk vaskulit Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom ¹

¹ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Teratogenicitet

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

Neutropeni och trombocytopeni

- NDMM: patienter som har genomgått ASCT som behandlas med lenalidomid underhållsbehandling

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

sattes in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02).

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

- NDMM: 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 %).
- NDMM: patienter som inte är lämpade för transplantation som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason
Kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter med NDMM 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 NDMM är associerad med en lägre frekvens av trombocytopeni av grad 3 och 4 (8,1 % för Rd och Rd18) jämfört med MPT (11,1 %).
- NDMM: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison
Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison hos patienter med NDMM 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 NDMM 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 MDS
Hos patienter med MDS associeras lenalidomid med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (74,6% hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 14,9% hos patienter på placebo i fas 3-studien). Episoder med febril neutropeni av grad 3 eller 4 observerades hos

2,2% av lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 0,0% hos patienter på placebo. Lenalidomid associeras med en högre incidens av trombocytopeni av grad 3 eller 4 (37% hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 1,5% hos patienter på placebo i fas 3-studien).

– Patienter med MCL

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

– Patienter med FL

Kombinationen av lenalidomid och rituximab hos patienter med FL 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, MDS och MCL som behandlas med lenalidomid som monoterapi (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av erytropoetiska medel eller tidigare anamnes med DVT kan också öka risken för trombos hos dessa patienter.

Hjärtinfarkt

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

Blödningsrubbningsar

Blödningsrubbningsar förtecknas i flera organsystem: blodet och lymfsystemet, centrala och perifera nervsystemet (intrakraniell blödning), andningsvägar, bröstorg och mediastinum (näsblood), magtarmkanalen (gingival blödning, blödande hemorroider, rektal blödning), njurar och urinvägar (hematuri), skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer (kontusion) och blodkärl (ekchymos).

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 4.4).

Nya primära maligniteter

I kliniska prövningar på myelompatienter som tidigare behandlats med

lenalidomid/dexametason jämfört med kontroller, huvudsakligen bestående av basalcells- eller skivepitelcancer.

AML

– Multipelt myelom

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

– MDS

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

Leversjukdomar

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännande (ingen känd frekvens): 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 en statin.

Sköldkörtelrubbningar

Fall av hypotyreos och fall av hypertyreos har rapporterats (se avsnitt 4.4 Sköldkörtelrubbningar).

TFS och TLS

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

I studie NHL-007 rapporterades TFR hos 19/146 patienter (13,0 %) i lenalidomid/rituximabarmen och hos 1/148 patienter (0,7 %) i placebo/rituximabarmen. De flesta fallen av TFR (18 av 19) i lenalidomid/rituximabarmen inträffade under de två första

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

Rubbningar i magtarmkanalen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Lenalidomid hämmar specifikt proliferationen och förstärker apoptosen hos vissa hematopoetiska tumörceller (inklusive multipelt myelom-plasmatumörceller, tumörceller från

FL och tumörceller med deletioner i kromosom 5), förstärker T- och NK-cellsmedierad immunitet och ökar antalet NK-, T- och NKT-celler. Vid MDS-del (5q) hämmar lenalidomid selektivt den avvikande klonen genom att öka apoptosen av del (5q)-celler.

Kombinationen av lenalidomid och rituximab ökar ADCC och direkt tumörapoptos i celler från FL.

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 monocytarnas produktion av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF- α och IL-6).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i sex fas 3-studier av NDMM, 2 fas 3-studier av recidiverande refraktärt multipelt myelom, en studie i fas 3 och en studie i fas 2 av MDS och en studie i fas 2 av MCL samt en fas 3 och en fas-3b studie av NHL enligt beskrivningen nedan.

NDMM

– Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som har genomgått ASCT
Effekt och säkerhet för lenalidomid underhållsbehandling utvärderades i två, multicenter, randomiserade, dubbelblinda, tvåarmade, parallellgrupps placebokontrollerade fas III: CALGB 100104 och IFM 2005-02.

CALGB 100104

Patienter mellan 18 och 70 år med aktivt multipelt myelom som krävde behandling och utan tidigare progression efter inledande behandling var lämpade.

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

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

Studien avblindades efter rekommendationer av dataövervakningskommittén efter att tröskelvärdet för en förplanerad interimanalys 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 interimanalys, 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 % KI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Medianvärdet för total PFS var 33,9 månader (95 % KI NE, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 19,0 månader (95 % KI 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 brytdatum 1 februari 2016, är presenterade i tabell 7.

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Undersökaruppskattad PFS		
Median ¹ PFS-tid, månader (95 % KI) ²	56,9 (41,9- 71,7)	29,4 (20,7- 35,5)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,48-0,76); < 0,001	
PFS2⁵		
Median ¹ PFS2-tid, månader (95 % KI) ²	80,2 (63,3-101,8)	52,8 (41,3- 64,0)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,48- 0,78); < 0,001	
Total överlevnad, OS		
Median ¹ OS-tid, månader (95 % KI) ²	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 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,46, 0,81); < 0,001	
Uppföljning		
Median ⁶ (min, max), månader: alla överlevande patienter	81,9 (0,0-119,8)	81,0 (4,1- 119,5)

KI = konfidensintervall, HR = riskkvot, max = maximum, min = minimum, NE = ej möjligt att uppskatta, OS = total överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, SE=Standarfel.

¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

² Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.

³ Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.

⁴ p-värdet baseras på icke-stratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna.

⁵ Utforskande effektmått (PFS2). Lenalidomid som getts till patienter i placeboarmen som bytte arm före PD efter att studien avblindats betraktades inte som en andralinjesbehandling.

⁶ Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytvärden: 17 dec 2009 och 1 feb 2016.

IFM 2005-02

Patienter i åldern < 65 år vid diagnos som hade genomgått ASCT och hade uppnått minst ett stabilt sjukdomssvar vid tiden för hematologiskt tillfrisknande var lämpade. Patienter randomiserades 1:1 till att få antingen lenalidomid underhållsbehandling eller placebo underhållsbehandling (10 mg en gång dagligen på dag 1–28 av upprepade 28-dagarscykler höjd upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) efter två 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 interimanalys av PFS överskridits. Efter att studien avblindats bytte patienter som fick placebo inte till lenalidomidbehandling före sjukdomsprogression. Lenalidomidarmen avbröts, som en proaktiv säkerhetsåtgärd, efter att en SPM-obalans observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten av PFS vid avblindning, enligt en förplanerad interimanalys, 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 % KI 0,41-0,66; $p < 0,001$). Medianvärdet för total PFS var 40,1 månader (95 % KI 35,7-42,4) i lenalidomidarmen jämfört med 22,8 månader (95 % KI 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 % KI 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 % KI 21,2-27,3) i placeboarmen. För PFS2 var den observerade HR 0,80 (95 % KI 0,66-0,98; $p = 0,026$) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total PFS2 var 69,9 månader (95 % KI 58,1-80,0) i lenalidomidarmen jämfört med 58,4 månader (95 % KI 51,1- 65,0) i placeboarmen. För OS var den observerade HR 0,90: (95 % KI 0,72, 1,13; $p = 0,355$) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total överlevnadstid var 105,9 månader (95 % KI 88,8, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % KI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

Patienter i armen med lenalidomid, bortezomib och dexametason (RVd) fick lenalidomid 25 mg oralt dagligen på dag 1-14, intravenöst administrerat bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 och 11, och dexametason 20 mg dagligen oralt 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 dagligen oralt på dag 1-21 och dexametason 40 mg dagligen oralt på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler under upp till sex 28-dagarscykler (24 veckor). Patienter i båda armarna tog fortsatt: lenalidomid 25 mg dagligen oralt på dag 1-21 och dexametason 40 mg dagligen oralt på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

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

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

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

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckors cykler × 8) (N = 263)	Rd (4-veckors cykler × 6) (N = 260)
IRAC-bedömd PFS (månader)		
Median ¹ PFS-tid, månader (95% KI) ²	41,7 (33,1 – 51,5)	29,7 (24,2 – 37,8)
HR (95% KI) ³ ; p-värde ⁴	0,76 (0,62 – 0,94); 0,010	
OS (månader)		
Median ¹ OS-tid, månader (95% KI) ²	89,1 (76,1 – NE)	67,2 (58,4 – 90,8)
HR (95% KI) ³ ; p-värde ⁴	0,72 (0,56 – 0,94); 0.013	
Svar ⁵ – n (%)		
Totala svar(ORR): CR, VGPR eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Follow-up (månader)		
Median ⁵ (min – max): Alla patienter	61,6 (0,2 – 99,4)	59,4 (0,4 – 99,1)

KI = konfidensintervall; HR = riskkvot (hazard ratio); IRAC = Independent Response Adjudication Committee; max = maximum; min = minimum; NE = inte bedömbart; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad

¹ Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

² Tvåsidigt 95 % KI runt mediantiden.

³ Baserat på modellen för ostratifierad riskfördelning enligt Cox jämfört med riskfunktioner förknippade med behandlingsarmarna (RVd:Rd).

⁴ p-värdet baseras på ostratifierat logrankningstest.

⁵ 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 % KI 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-armad studie (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 två 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 år jämfört med > 75 år), stadium (ISS-stadium I och II jämfört med stadium III) och land.

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

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt rekryterades 1 623 patienter till studien varav 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 brytdatumet 3 mars 2014 där mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 45,5 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Undersökaruppskattad PFS – (månader)			
Median ¹ -PFS-tid, månader (95 % KI) ²	26,0 (20,7- 29,7)	21,0 (19,7-22,4)	21,9 (19,8-23,9)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴			
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		
PFS2⁵ - (månader)			
Median ¹ -PFS2-tid, månader (95 % KI) ²	42,9 (38,1-47,4)	40,0 (36,2-44,2)	35,0 (30,4-37,8)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴			
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, OS (månader)			
Median ¹ OS-tid, månader (95 % KI) ²	58,9 (56,0-NE)	56,7 (50,1-NE)	48,5 (44,2- 52,0)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴			
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 ⁶ (min, max): alla patienter	40,8 (0,0-65,9)	40,1 (0,4-65,7)	38,7 (0,0-64,2)
Myelomsvar - 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)⁸			
Median ¹ (95 % KI) ²	35,0 (27,9-43,4)	22,1 (20,3-24,0)	22,3 (20,2-24,9)

KI = konfidensintervall, CR = fullständigt svar, d = lågdosdexametason, HR = riskkvot, 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 Rd18 cykler, T = talidomid, VGPR = mycket gott partiellt svar; vs = jämfört med.

¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

² Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.

³ Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna

- associerade med de angivna behandlingsarmarna.
- 4 p-värdet baseras på icke-stratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna.
 - 5 Utforskande effektmått (PFS2).
 - 6 Medianvärdet är det univariata statistiska utan justering för censur.
 - 7 Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarskategori, brytdatum för data = 24 maj 2013).
 - 8 Brytdatum för data 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 och 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 år jämfört med > 75 år) och stadium (ISS; stadium I och II jämfört med stadium 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 varav 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 brytdatumet april 2013 där medianuppföljningstiden för alla överlevande patienter var 62,4 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 10.

Tabell 10. Sammanfattning av övergripande effektdata

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Undersökaruppskattad PFS - (månader)			
Median ¹ PFS-tid, månader (95 % KI)	27,4 (21,3-35,0)	14,3 (13,2-15,7)	13,1 (12,0-14,8)
HR (95 % KI)]; 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)²			
Median ¹ PFS2-tid, månader (95 % KI)	39,7 (29,2-48,4)	27,8 (23,1-33,1)	28,8 (24,3-33,8)
HR (95 % KI); p-värde			

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
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		
Total överlevnad, OS (månader)			
Median ¹ OS-tid, månader (95 % KI)	55,9 (49,1-67,5)	51,9 (43,1-60,6)	53,9 (47,3- 64,2)
HR([95 % KI); p-värde			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70-1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65-1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79-1,45); 0,67		
Uppföljning (månader)			
Median (min, max): alla patienter	48,4 (0,8-73,8)	46,3 (0,5-71,9)	50,4 (0,5-73,3)
Undersökaruppskattat myelomsvar n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil sjukdom (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ej möjligt att uppskatta (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Undersökaruppskattad svarsduration (CR + PR) - (månader)			
Median ¹ (95 % KI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

KI = konfidensintervall, CR = fullständigt svar, HR = riskkvot, M = melfalan, 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.

¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

² PFS2 (ett utforskande effektmått) definierades för alla patienter (ITT) som tiden från randomisering till start av tredje linjens antimyelombehandling (AMT) eller dödsfall för alla randomiserade patienter.

Stödjande studier av MDMM

En öppen, randomiserad, multicenter, fas 3-studie (ECOG E4A03) genomfördes på 445 patienter med NDMM; 222 patienter randomiserades till armen med lenalidomid/lågdosdexametason och 223 patienter randomiserades till armen med lenalidomid/standarddosdexametason. Patienter som randomiserats till armen med lenalidomid/standarddosdexametason 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/lågdosdexametason fick lenalidomid 25 mg/dag på dag 1–21 med 28 dagars intervall plus lågdosdexametason 40 mg/dag på dag 1, 8, 15 och 22 med 28 dagars intervall. I gruppen med lenalidomid/lågdosdexametason genomgick 20 patienter (9,1 %) minst ett dosavbrott jämfört med 65 patienter (29,3 %) i armen med lenalidomid/standarddosdexametason.

I en post-hoc-analys sågs lägre mortalitet i armen med lenalidomid/lågdosdexametason på 6,8 % (15/220) jämfört med armen med lenalidomid/standarddosdexametason på 19,3 % (43/223) i patientpopulationen med MSMM med en medianuppföljning på 72,3 veckor.

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

Effekt och säkerhet för lenalidomid 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 en 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-dagarsbehandlingscykel efter de första 4 behandlingscyklerna. I båda studierna fortsattes behandlingen fram till sjukdomsprogression. I båda studierna tilläts dosjusteringar på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd.

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

Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var i båda studierna jämförbara mellan len/dex-gruppen och placebo/dex-gruppen. Båda patientpopulationerna hade en medianålder på 63 år och en jämförbar andel män respektive kvinnor. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-funktionsstatus 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 av effekten av förlängd uppföljning utfördes med en medianuppföljning på 130,7 veckor. Tabell 11 sammanfattar resultaten av uppföljningseffektanalysen – de poolade studierna MM-009 och MM-010.

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % KI: 44,3–73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % KI: 17,7–20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351).

Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % KI: 36,4–62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % KI: 16,1–20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens mediantidation 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 (CR), partiellt svar (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 var 164,3 veckor (95 % KI: 145,1–192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4

veckor (95 % KI: 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 % KI = [0,687-1,009], p = 0,045).

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

Effektmått	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tid till händelse			HR (95 % KI), p-värde ¹
Tid till progression Median ([95 % KI] veckor	60,1 (44,3-73,)]	20,1 (17,7-20,3)	0,350 (0,287- 0,426) p < 0,001
Progressionsfri överlevnad Median (95 % KI), veckor	48,1 (36,4- 62,1)	20,0 (16,1-20,1)	0,393 (0,326- 0,473) p < 0,001
Total överlevnad Median (95 % KI), veckor 1-årsfrekvens	164,3 (145,1-192,6) 82 %	136,4 (113,1-161,7) 75 %	0,833 (0,687-1,009) p = 0,045
Svarsfrekvens			Oddsratio [95 % KI], p-värde ^b
Totalt svar, n (%)	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 (3,97-7,71), p < 0,001
Fullständigt svar, n (%)	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 (3,13-11,80), p < 0,001

¹ Tvåsidigt log-rank-test som jämför överlevnadskurvorna mellan behandlingsgrupper.

² Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

MDS

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

Resultaten som anges nedan representerar hela intention-to-treat-populationen som studerades i MDS003 och MDS-004; dessutom visas resultaten i den isolerade del (5q) sub-populationen separat.

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

I studien MDS-003, i vilken 148 patienter fick lenalidomid vid en dos på 10 mg, bestod den primära effektanalysen av en utvärdering av effekten av lenalidomidbehandlingar för att

uppnå hematopoetisk förbättring hos patienter med myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk.

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

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg¹ N = 69	5 mg² N = 69	Placebo³ N = 67	10 mg N = 148
Transfusionsberoende (≥ 182 dagar) ⁴	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Transfusionsberoende (≥ 56 days) ⁴	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediantid fram till transfusionsberoende (veckor)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediantid fram till transfusionsberoende (veckor)	NR ⁵	NR	NR	114,4
Medianökning av Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

¹ Patienter som behandlats med lenalidomid 10 mg i 21 dagar av 28-dagarscykler.

² Patienter som behandlats med lenalidomid 5 mg i 28 dagar av 28-dagarscykler.

³ Majoriteten av patienter på placebo avbröt den dubbelblinda behandlingen på grund av bristande effekt efter 16 veckors behandling innan de gick in i den öppna fasen

⁴ Associerad med en ökning av Hgb på ≥ 1 g/dL.

⁵ Ej uppnådd (dvs. medianen nåddes inte)

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

Mediantiden fram till transfusionsberoende i lenalidomid 10 mg-armen var 4,6 veckor.

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

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

I MDS-003 nådde en stor andel patienter med MDS transfusionsberoende (> 182 dagar) på lenalidomid 10 mg (58,1%). Mediantiden fram till transfusionsberoende var 4,1 veckor.

Mediandurationen för transfusionsberoende var 114,4 veckor. Medianökningen av hemoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl. Större och mindre cytogenetiska svar sågs hos 40,9% respektive 30,7% av patienterna.

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

MCL

Effekten och säkerheten för lenalidomid utvärderades hos patienter med MCL i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 2 jämfört med monoterapi med läkemedel som prövaren valt hos patienter som var refraktära mot sin senaste regim eller som hade recidiverat en till tre gånger (studie MCL-002).

Patienter som var minst 18 år med histologiskt bevisat MCL och sjukdom som kunde mätas med datortomografi (DT) rekryterades. Det krävdes att patienterna hade fått adekvat tidigare

behandling med minst en tidigare kombinationskemoterapiregim. Patienterna måste också vara olämpliga för intensiv kemoterapi och/eller transplantation vid tidpunkten för inklusion i studien. Patienterna randomiserades 2:1 till lenalidomid- eller kontrollarmen. Prövarens val av behandling valdes före randomisering och bestod av monoterapi med antingen klorambucil, cytarabin, rituximab, fludarabin eller gemcitabin.

Lenalidomid 25 mg administrerades oralt en gång dagligen under de första 21 dagarna (dag 1-21) av upprepade 28-dagarscykler till progression eller oacceptabel toxicitet. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion skulle få en lägre startdos av lenalidomid, 10 mg dagligen, enligt samma schema.

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

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

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

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

	Lenalidomidarm N = 170	Kontrollarm N = 84
PFS		
PFS, median¹ [95% CI]² (veckor)	37,6 [24,0 – 52,6]	22,7 [15,9 – 30,1]
Sekventiell HR [95% CI]⁵	0,61 [0,44 – 0,84]	
Sekventiellt log-rank test, p-värde⁵	0,004	
Respons¹, n (%)		
CR	8 (4,7)	0 (0,0)
PR	60 (35,3)	9 (10,7)
SD ²	50 (29,4)	44 (52,4)
PD	34 (20,0)	26 (31,0)
Ej gjord/saknas	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]³	68 (40,0) [32,58 – 47,78]	9 (10,7) ⁴ [5,02 – 19,37]
p-värde⁵	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]³	8 (4,7) [2,05 – 9,06]	0 (0,0) [95,70 – 100,00]
p-värde⁵	0,043	
Responsduration, median¹ [95% CI] (veckor)	69,6 [41,1 – 86,7]	45,1 [36,3 – 80,9]
OS		
HR [95% CI]³	0,89 [0,62 – 1,28]	
Log-rank test, p-värde	0,520	

CI = konfidensintervall; CR = fullständig respons; CRR = fullständigresponsfrekvens; CRu = fullständig respons ej bekräftad; DMC = dataövervakningskommitté; ITT = intent-to-treat; HR = riskkvot; KM = Kaplan-Meier; ORR = total responsfrekvens; OS = total överlevnad; PD = progressiv sjukdom; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom.

¹ Medianvärdet baserades på KM-uppskattningen.

² Intervallet beräknades som 95 % CI runt medianöverlevnadstiden.

³ Medelvärde och medianvärdet är univariat statistik utan justering för uteslutning.

⁴ Stratifieringsvariablerna inkluderar tid från diagnos till första dos (< 3 år och ≥ 3 år), tid från senaste föregående systemiska behandling mot lymfom till första dos (< 6 månader och ≥ 6 månader), tidigare stamcellstransplantation (SCT) (ja eller nej) och MIPI vid studiestart (låg, medelhög och hög risk).

⁵ Det sekventiella testet baserades på ett viktat medelvärde från en log-rank-teststatistik som använde det ostratifierade log-rank-testet för ökning av provstorleken och det

ostratifierade log-rank-testet från den primära analysen. Vikterna baseras på observerade händelser vid tidpunkten då det tredje mötet i DMC hölls och baseras på skillnaden mellan observerade och förväntade händelser vid tidpunkten för den primära analysen. Tillhörande sekventiell HR och motsvarande 95 % CI presenteras.

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

FL

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 3a (CD20+ vid flödescytometri eller histokemi) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, randomiserades i förhållandet 1:1. Försökspersonerna hade tidigare behandlats med minst en systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

Lenalidomid administrerades peroralt med dosen 20 mg en gång dagligen under de första 21 dagarna i upprepade 28-dagarscykler i 12 cykler eller tills oacceptabel toxicitet inträffade. Rituximab gavs med dosen 375 mg/m² varje vecka under cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och dag 1 i varje 28-dagarscykel från cykel 2 till och med cykel 5. Rituximabdosen beräknades baserat på patientens kroppsyta (BSA) med användning av patientens verkliga vikt.

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

Det primära målet med studien var att jämföra effekten av kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo hos försökspersoner med recidiverat/refraktärt FL av grad 1,2 eller 3a, 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 [KI]) (0,33-0,61), p-värde <0,0001. Effektnesultat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 14.

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

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid och rituximab (N = 147)	Placebo och rituximab (N = 148)
PFS (EMA regler för censuering)		
Median PFS ¹ (95% KI) (månader)	39,4 (25,1 – NE)	13,8 (11,2 – 16,0)
HR (95% KI)	0,40 (0,29 – 0,55) ²	
p-värde	< 0,0001 ³	
Objektiv respons⁴ (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% KI ⁶	118 (80,3) (72,9 – 86,4)	82 (55,4) (47,0 – 63,6)
Komplett respons⁴, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% KI ⁶	51 (34,7) (27,0 – 43,0)	29 (19,6) (13,5 – 26,9)
Varaktighet av respons (median) (månader) 95% KI ¹	36,6 (24,9 – NE)	15,5 (11,2 – 25,0)
OS^{4,5}		
OS frekvens efter 5 år, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6 – 90,9)	114 (77,0) (68,9 – 83,3)
HR (95% KI)	0,49 (0,28 – 0,85) ²	
Uppföljning		
Median duration för uppföljning (min, max) (månader)	67,81 (0,5 – 89,3)	65,72 (0,6 – 90,9)

KI = konfidensintervall; CR = fullständig respons; HR = riskkvot; IRC = independent review committee; IWGRC = international working group response criteria; OS = total överlevnad
PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons;

¹ Medianvärde baserat på Kaplan-Meier-analys

² Riskkvoten och dess konfidensintervall beräknades med ostratifierad Cox proportionell riskmodell.

³ p-värde från loggrankningstest

⁴ Sekundära och explorativa effektmått ej α -kontrollerade

⁵ Vid en medianuppföljningstid på 66,14 månader inträffade 19 dödsfall i R2-armen och 38 dödsfall i kontrollarmen.

⁶ Exakt konfidensintervall för binomialdistribution.

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

	Alla försökspersoner			Försökspersoner med FL		
	Totalt N = 187 ¹	Refraktär mot rituximab: Ja N = 77	Refraktär mot rituximab: Nej N = 110	Totalt N = 148	Refraktär mot rituximab: Ja N = 60	Refraktär mot rituximab: Nej N = 88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+CRu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Antal responders	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% av försökspersoner med DoR² ≥ 6 månader (95 % KI)³	93,0 (85,1 – 96,8)	90,4 (73,0 – 96,8)	94,5 (83,9 – 98,2)	94,3 (85,5 – 97,9)	96,0 (74,8 – 99,4)	93,5 (81,0 – 97,9)
% av försökspersoner med DoR² ≥ 12 månader (95 % KI)³	79,1 (67,4 – 87,0)	73,3 (51,2 – 86,6)	82,4 (67,5 – 90,9)	79,5 (65,5 – 88,3)	73,9 (43,0 – 89,8)	81,7 (64,8 – 91,0)

KI = konfidensintervall; CR = fullständig respons; CRu = fullständig respons ej bekräftad; DoR = varaktighet av respons; FL = follikulärt lymfom; ORR = total responsfrekvens; PR = partiell respons

¹ Primär analyspopulation i denna studie är population utvärderingsbar avseende induktionseffekt (*induction efficacy evaluable*, IEE)

² Varaktighet av respons definieras som tid (månader) från initial respons (minst PR) till dokumenterad sjukdomsprogression eller död, vilket som inträffar först.

³ Statistisk beräkning med Kaplan-Meier-metod. 95 % KI 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 ett produktspecifikt undantag för lenalidomid som gäller alla grupper av den pediatrika populationen för mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

Resultat av metabolismstudier *in vitro* på människa visar att lenalidomid inte metaboliseras via cytokrom P450-enzymen vilket tyder på att administrering av lenalidomid tillsammans med läkemedel som hämmar cytokrom P450-enzymen sannolikt inte leder till metaboliska 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 humant 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 organiska katjontransportörer (OCTN) OCTN1 och OCTN2.

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

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

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

Vid doser på 5 till 25 mg/dag är halveringstiden i plasma cirka 3 timmar hos friska

försökspersoner och varierar mellan 3-5 timmar hos patienter med multipelt myelom, MDS eller MCL.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenalidomid studerades hos deltagare med nedsatt njurfunktion på grund av icke-maligna tillstånd. I denna studie användes två metoder för att klassificera njurfunktion: kreatininclearance i urin uppmätt över 24 timmar och kreatininclearance beräknad med Cockcroft- Gaults formel. Resultaten tyder på att total lenalidomidclearance 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 cirka 3,5 timmar hos patienter med $Cl_{Cr} > 50$ ml/min till över 9 timmar hos patienter med nedsatt njurfunktion < 50 ml/min. Nedsatt njurfunktion förändrade emellertid inte den orala absorptionen av lenalidomid. C_{max} var likartad hos friska försökspersoner och patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 30 % av läkemedlet i kroppen avlägsnades under en enstaka 4 timmars dialysbehandling. Rekommenderade dosjusteringar hos patienter med nedsatt njurfunktion beskrivs i avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser innefattade patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ($N = 16$, totalt bilirubin > 1 till $\leq 1,5 \times ULN$ 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 hematologisk malignitet (multipelt myelom, MDS eller MCL) inte har någon kliniskt relevant effekt på clearance av lenalidomid hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Även olika 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 $> 2\,000$ 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 cirka 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 trombocytter, 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, muslymfom, Syrian Hamster Embryo-celltransformation) och *in vivo* (råttmikronukleus) mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

Utvecklingstoxicitetsstudier utfördes tidigare på kanin. I dessa studier tillfördes kaniner oralt 3, 10 och 20 mg/kg/dag. Avsaknad av lungornas mellanlob observerades dosberoende vid 10 och 20 mg/kg/dag och felpplacerade 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E 460 (i))

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

Endast 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indigokarmin (E132)

Endast 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: Gul järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC/Al-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek: 7 eller 21 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Handskarna ska sedan tas av försiktigt för att förhindra hudexponering, läggas i en återförslutningsbar plastpåse av polyetylen och kasseras i enlighet med lokala föreskrifter. Därefter ska händerna tvättas noga med tvål och vatten. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln (se avsnitt 4.4).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10,

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr

2,5 mg: 60007

5 mg: 60008

7,5 mg: 60009

10 mg: 60010

15 mg: 60011

20 mg: 60012

25 mg: 60013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE
2020-03-25/2023-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN
2024-02-29