

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 73,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 147 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 144,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 10 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 294 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 15 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 289 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 20 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 244,5 mg laktos (som vattenfri laktos).

Revlimid 25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 200 mg laktos (som vattenfri laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar

Blågröna/vita kapslar, storlek 4, 14,3 mm, märkta "REV 2.5 mg".

Revlimid 5 mg hårda kapslar

Vita kapslar, storlek 2, 18,0 mm, märkta "REV 5 mg".

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar

Ljusbula/vita kapslar, storlek 2, 18,0 mm, märkta "REV 7.5 mg".

Revlimid 10 mg hårda kapslar

Blågröna/ljusbula kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "REV 10 mg".

Revlimid 15 mg hårda kapslar

Ljusblå/vita kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "REV 15 mg".

Revlimid 20 mg hårda kapslar

Blågröna/ljusblå kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "REV 20 mg".

Revlimid 25 mg hårda kapslar

Vita kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "REV 25 mg".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

Mantelcellslymfom

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboratoriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).

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

Dosering

Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

- Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT)

Lenalidomid underhållsbehandling ska initieras efter adekvat hematologisk återhämtning efter ASCT hos patienter utan tecken till progression. Lenalidomid får inte startas om det absoluta neutrofilantalet (ANC) är $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocytantalet är $< 75 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

^a Efter 3 cykler av lenalidomid underhållsdos kan dosen höjas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

- *Trombocytopeni*

När trombocytterna	Rekommenderad åtgärd
Minskar 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 minskning under $30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå, en gång dagligen

- *Neutropeni*

När neutrofilerna	Rekommenderad åtgärd ^a
Minskar 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 minskning 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

^a Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, tillsätt granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), efter läkares omdöme, och behåll dosnivån av lenalidomid.

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

Lenalidomidbehandling får inte påbörjas om ANC är $< 1,0 \times 10^9/l$, och/eller trombocyttalet är $< 50 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler.

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

- *Dosminskningssteg*

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

^a Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra

- *Trombocytopeni*

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

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

- *Neutropeni*

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

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 trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ i början av en ny cykel).

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

När trombocytterna	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
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen.

- *Neutropeni*

När neutrofilerna	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l^a$ 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.

^aOm patienten inte har fått G-CSF ska G-CSF-behandling påbörjas. På dag 1 i nästa cykel, fortsatt vid behov G-CSF och bibehåll lenalidomid dosen om neutropeni var den enda dosbegränsande toxiciteten (DLT). I annat fall gå ner en dosnivå vid starten av nästa cykel.

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

Rekommenderad dos

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

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

- *Dosminskningssteg*

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Neutropeni*

Neutrofilal	Rekommenderad åtgärd
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.

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*

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 eller -3)

- *Neutropeni*

När neutrofiler	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 eller -3)

Utsättning av lenalidomid

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

Mantelcellslymfom

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Neutropeni*

När neutrofiler	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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodkroppsräkning minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2, -3, -4 eller -5) Ge inte doser under dosnivå -5

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

Behandling med lenalidomid kan efter läkarens bedömning fortsätta hos patienter med tumour flare reaction (TFR) av grad 1 eller 2 utan avbrott eller justering. Hos patienter med TFR av grad 3 eller 4 avbryts behandlingen med lenalidomid tills TFR minskar till \leq grad 1 och 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, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner.

Särskilda populationer

- Pediatrik population

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

- Äldre

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

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

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

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

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

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

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

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

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

Mantelcellslymfom

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

- Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion och multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom eller mantelcellslymfom.

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 III-studier av kronisk njursvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande).

Multipelt myelom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering (dag 1–21 av upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg en gång dagligen ¹
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen ² 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

Mantelcellslymfom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ ml/min)	10 mg en gång dagligen ¹
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr <30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen ² 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESDR, <i>End Stage Renal Disease</i>) (CLcr <30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

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

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

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

- Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 agenese.

Rådgivning

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

- Hon förstår de förväntade riskerna för fosterskada.
- Hon förstår nödvändigheten att utan avbrott använda en effektiv preventivmetod 4 veckor före behandlingsstart, under hela behandlingstiden och 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 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 1 vecka efter dosavbrott och/eller utsättning av behandling.
- Förstå att om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar Revlimid eller strax efter det att han slutat att ta Revlimid, ska han informera sin behandlande läkare omedelbart och att det rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialist inom eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

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

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

Preventivmetoder

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod i 4 veckor före behandling, under behandling och under 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 vasektomiserad manlig partner; vasektomi måste vara bekräftad av två negativa spermaanalyser
- Ägglossningshämmande tabletter med endast progesteron (dvs. desogestrel)

På grund av den ökade risken för venös tromboembolism hos patienter med multipelt myelom som tar lenalidomid i kombinationsbehandling, och i mindre utsträckning hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom vilka behandlas med lenalidomid som monoterapi,

rekommenderas inte kombinations-p-piller (se även avsnitt 4.5). Om patienten använder kombinations-p-piller bör hon byta till en av de effektiva metoder som förtecknas ovan. Risken för venös tromboembolism kvarstår i 4–6 veckor efter avbrott av behandling med kombinations-p-piller. Effekten av kontraceptiva steroider kan 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 var 4:e vecka och även 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 under behandlingen samt i 1 vecka efter det att behandlingen med lenalidomid har avslutats.

Utbildningsmaterial, förskrivnings- och dispenseringsrestriktioner

För att hjälpa patienter att undvika att foster exponeras för lenalidomid, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal för att förstärka varningarna om lenalidomids förväntade teratogenicitet, för att tillhandahålla råd om preventivmetoder innan behandling sätts in och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester. Förskrivaren måste informera manliga och kvinnliga patienter om den förväntade teratogena risken och de strikta preventivmetoder som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig patientutbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg i enlighet med det nationella införda patientkortssystemet. Ett nationellt kontrollerat distributionssystem har införts i samarbete med varje nationell tillsynsmyndighet. Det kontrollerade distributionssystemet innefattar användningen av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller dispenseringskontroller, och insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat.

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) och sågs i mindre utsträckning med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison.

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

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

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

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

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

Neutropeni och trombocytopeni

Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Hos patienter med mantelcellslymfom ska övervakning ske varannan vecka under cykel 3 och 4 och därefter i början av varje cykel. Det kan behövas en dosreduktion (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 Blödningsrubbnings i avsnitt 4.8).

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

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

Biverkningarna från CALGB 100104 inkluderade 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 sattes in. 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 lenalidomid underhållsbehandling hos NDMM-patienter som har genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT) (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). Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera febrila episoder. Ett behandlingsavbrott och/eller dosreducering kan behövas (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 studierna som utvärderade lenalidomid underhållsbehandling hos NDMM-patienter som har genomgått ASCT (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). 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 Blödningsrubbnings i avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Kombinationen av lenalidomid med melfalan och prednison i kliniska prövningar av patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom är associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 4 (34,1 % i armen med melfalan, prednison och lenalidomid följt av lenalidomid [MPR+R] och patienter behandlade med 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).

- Myelodysplastiskt syndrom

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

- Mantelcellslymfom

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

Sköldkörtelrubbningar

Fall av hypotyroidism och fall av hypertyroidism 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 vid långtidsanvändning av lenalidomid för behandling av nydiagnostiserat multipelt myelom.

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

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. TLS och reaktion med smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”) har ofta observerats hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och i sällsynta fall hos patienter med lymfom, vilka behandlats med lenalidomid. Dödliga fall av TLS har rapporterats under behandling med lenalidomid. 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. Det har förekommit sällsynta rapporter om TLS hos patienter med multipelt myelom (MM), vilka behandlats med lenalidomid. Inga rapporter har förekommit om TLS hos patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS), vilka behandlats med lenalidomid.

Tumörbörda

- Mantelcellslymfom

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

Tidig död

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

Biverkningar

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

Patienter med stor tumörbörda bör därför övervakas noga vad gäller biverkningar (se avsnitt 4.8), däribland tecken på smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR). Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar för TFR.

Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, "tumor flare reaction")

- Mantelcellslymfom

Noggrann övervakning och utvärdering med avseende på TFR rekommenderas. Patienter med högt MIPI (Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index) vid diagnos eller bulkgig sjukdom (minst en lesion med en längsta diameter på ≥ 7 cm) före behandling kan löpa risk att få TFR.

TFR kan likna sjukdomsprogression. De patienter i studierna MCL-002 och MCL-001 vilka utvecklade TFR av grad 1 och 2 behandlades med kortikosteroider, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) och/eller narkotiska analgetika för behandling av TFR-symtom. Beslutet att vidta terapeutiska åtgärder vid TFR ska ske efter noggrann klinisk utvärdering av den enskilda patienten (se avsnitt 4.2).

Allergiska reaktioner

Fall av allergisk reaktion/överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter behandlade med lenalidomid (se avsnitt 4.8). 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.

Svåra hudreaktioner

Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats från användning med lenalidomid. Patienter bör få information om tecknen och symtomen på dessa reaktioner från sina förskrivare och bör uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Behandlingen med lenalidomid måste avbrytas vid exfoliativt eller bullöst hudutslag, eller om SJS, TEN eller DRESS misstänks, och behandlingen ska inte återupptas efter avbrottet för dessa reaktioner. Avbrott i eller utsättning av behandlingen med lenalidomid måste övervägas vid andra former av hudreaktioner beroende på deras svårighetsgrad. Patienter som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte få lenalidomid.

Laktosintolerans

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

Nya primära maligniteter

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

I kliniska prövningar på patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som inte var lämpade för transplantation observerades en 4,9-faldig ökning av incidensen av hematologiska SPM (fall av AML [akut myeloisk leukemi], MDS [myelodysplastiskt syndrom]) hos patienter som fick lenalidomid i

kombination med melfalan och prednison till progression (1,75 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison (0,36 per 100 personår).

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

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

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

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

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

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

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

- Karyotyp

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

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

- TP53-status

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

Progression till andra maligniteter vid mantelcellslymfom

Vid mantelcellslymfom är AML, B-cells maligniteter och icke-melanom hudcancer potentiella risker.

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 leverenzymerna och eventuellt antibiotikabehandling kan utgöra riskfaktorer.

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

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

Infektion med eller utan neutropeni

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

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

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

- Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

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

Katarakt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Orala preventivmedel

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

Warfarin

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

Digoxin

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

Statiner

När statiner administreras med lenalidomid finns det en ökad risk för rabdomyolys. Denna risk kan helt enkelt vara additiv. Det krävs en intensifierad klinisk och laboriemässig 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 elimineringsstid, 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 till 500 gånger de humana doserna om 25 mg respektive 10 mg, baserat på kroppsytan) uppvisades ingen effekt på fertilitet och ingen parental toxicitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pneumoni (9,8 %)
- Njursvikt (inklusive akut) (6,3 %)

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

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

De allvarliga biverkningar som observerades mer frekvent ($\geq 5\%$) 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 III-studier exponerades 353 patienter med multipelt myelom för kombinationen lenalidomid/dexametason och 351 för kombinationen placebo/dexametason. De allvarligaste biverkningarna som observerades oftare med lenalidomid/dexametason än med placebo/dexametasonkombinationen var:

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

Den samlade säkerhetsprofilen för lenalidomid hos patienter med myelodysplastiskt syndrom baseras på data från totalt 286 patienter från en fas II-studie och en fas III-studie (se avsnitt 5.1). I fas II fick alla de 148 patienterna lenalidomidbehandling. I fas III-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 III-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper (16,7 %).

Mantelcellslymfom

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

Dessutom har biverkningar från en stödande 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.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med lenalidomid listas nedan efter organsystemklass och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid MM

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

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

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{◇, a}, övre luftvägsinfektion, neutropen infektion, bronkit[◇], influensa[◇], gastroenterit[◇], sinuit, nasofaryngit, rinit</p> <p><u>Vanliga</u> Infektion[◇], urinvägsinfektion^{◇*}, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{◇, a}, neutropen infektion</p> <p><u>Vanliga</u> Sepsis^{◇, b}, bakteriemi, lunginfektion[◇], bakteriell nedre luftvägsinfektion, bronkit[◇], influensa[◇], gastroenterit[◇], herpes zoster[◇], infektion[◇]</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<p><u>Vanliga</u> Myelodysplastiskt syndrom^{◇*}</p>	
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^, ◇}, febril neutropeni^{^, ◇}, trombocytopeni^{^, ◇}, anemi, leukopeni[◇], lymfopeni</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^, ◇}, febril neutropeni^{^, ◇}, trombocytopeni^{^, ◇}, anemi, leukopeni[◇], lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Pancytopeni[◇]</p>
Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi</p>	<p><u>Vanliga</u> Hypokalemi, dehydrering</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Parestesi</p> <p><u>Vanliga</u> Perifer neuropati^c</p>	<p><u>Vanliga</u> Huvudvärk</p>
Blodkärl	<p><u>Vanliga</u> Lungemboli^{◇*}</p>	<p><u>Vanliga</u> Djup ventrombos^{^, ◇, d}</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Hosta</p> <p><u>Vanliga</u> Dyspné[◇], rinorré</p>	<p><u>Vanliga</u> Dyspné[◇]</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående</p> <p><u>Vanliga</u> Kräkning, smärta i övre delen av buken</p>	<p><u>Vanliga</u> Diarré, kräkning, illamående</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden</p>	<p><u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmser</p> <p><u>Vanliga</u> Myalgi, muskuloskeletal smärta</p>	

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, pyrexia	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni

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

¹ Gäller endast allvarliga biverkningar av läkemedel

² Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

^a "Pneumoni" kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: bronkopneumoni, lobär pneumoni, Pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumoni, Klebsiella pneumoniae, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom, pneumonit

^b "Sepsis" kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: bakteriell sepsis, sepsis orsakad av pneumokocker, septisk chock, sepsis orsakad av stafylokocker

^c "Perifer neuropati" kombinerad biverkningsterm som omfattar följande preferentiella termer (PT): perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati

^d "Djup ventrombos" kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande PT:n: djup ventrombos, trombos, ventrombos

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

Följande tabell är sammanställd från data som samlats in under studier av multipelt myelom med kombinationsbehandling. Data har inte justerats för den längre behandlingens längden 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 dexametason eller med melfalan och prednison

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni, övre luftvägsinfektion, bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner), nasofaryngit, faryngit, bronkit <u>Vanliga</u> Sepsis, sinusit	<u>Vanliga</u> Pneumoni ⁰ , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ⁰ , sepsis, bronkit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	<u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom Skivepitelcancer ^{1*}	<u>Vanliga</u> Akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom, skivepitelcancer i huden ^{**} <u>Ovanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp, basaliom, skivepitelcancer i huden, tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ¹ , trombocytopeni ¹ , anemi, blödningsrubbnings ¹ , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni, pancytopeni <u>Mindre vanliga</u> Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ¹ , trombocytopeni ¹ , anemi, leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ¹ , pancytopeni, hemolytisk anemi <u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation, koagulopati
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet ¹	

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreoidism	
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi, hyperglykemi, hypokalcemi, minskad aptit, viktminskning <u>Vanliga</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, dehydrering	<u>Vanliga</u> Hypokalemi, hyperglykemi, hypokalcemi, diabetes mellitus, hypofosfatemi, hyponatremi hyperurikemi, gikt, nedsatt aptit, viktminskning
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 (utom motorisk neuropati), yrsel, tremor, dysgeusi, huvudvärk <u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans	<u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse, yrsel, synkope <u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning [^] , transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi
Ögon	<u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn <u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa	<u>Vanliga</u> Katarakt <u>Mindre vanliga</u> Blindhet
Öron och balansorgan	<u>Vanliga</u> Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus	
Hjärtat	<u>Vanliga</u> Förmaksflimmer, bradykardi <u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole	<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) [^] , förmaksflimmer, kronisk hjärtsvikt, takykardi, hjärtsvikt, myokardischemi
Blodkärl	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli [^] <u>Vanliga</u> Blodtrycksfall, blodtrycksstegring, ekkymos [^]	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli [^] <u>Vanliga</u> Vaskulit <u>Mindre vanliga</u> Ischemi, perifer ischemi, Intrakraniell venös sinustrombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné, näsblod [^]	<u>Vanliga</u> Andnöd, dyspné

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående, kräkning, dyspepsi</p> <p><u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)^, muntorrhet, stomatit, dysfagi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Kolit, blindtarmsinflammation</p>	<p><u>Vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående, kräkning</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt^</p>	<p><u>Vanliga</u> Gallstas, onormala leverfunktionsvärden</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt^</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelkramp, skelettsmärter, smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv, artralgi</p> <p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, ledsvullnad, myalgi</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, skelettsmärter</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)</p> <p><u>Vanliga</u> Hematuri^, urinretention, urininkontinens</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom</p>	<p><u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p><u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion</p>	

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, ödem (inklusive perifert ödem), pyrexia, asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexia, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet) <u>Vanliga</u> Bröstsmärta, letargi	<u>Vanliga</u> Trötthet, pyrexia, asteni
Undersökningar	<u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Vanliga</u> Fall, kontusion [^]	

[^]Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Tabellsammanfattning från monoterapi

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

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni [◇] <u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◇] , bronkit
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni [^] , leukopeni	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{^◇} , neutropeni ^{^◇} , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{^◇}
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 [◇] , minskad aptit
Psykiska störningar		<u>Vanliga</u> Förändrad sinnestämning ^{◇~}

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Yrsel, huvudvärk <u>Vanliga</u> Parestesi	
Hjärtat		<u>Vanliga</u> Akut hjärtinfarkt [△] , förmaksflimmer [◇] , hjärtsvikt [◇]
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypertoni, hematom	<u>Vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli ^{△◇}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Näsblod [△]	
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré, buksmärta (inklusive övre), illamående, kräkning, förstoppning <u>Vanliga</u> Muntorrhet, dyspepsi	<u>Vanliga</u> Diarré [◇] , illamående, tandvärk
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag, torr hud, pruritus	<u>Vanliga</u> Hudutslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta (inklusive ryggsmärta och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor [◇]
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◇]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

[△]Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

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

[△]Förändrad sinnesstämning rapporterades som en vanlig allvarlig biverkning i fas III-studien av myelodysplastiskt syndrom; det rapporterades inte som en biverkning av grad 3 eller 4.

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

Algoritm som tillämpas för myelodysplastiska syndrom:

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

- Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar med $\geq 1\%$ av patienterna i lenalidomid och minst 1% differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
- Fas II-studien av myelodysplastiskt syndrom
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar med $\geq 5\%$ av lenalidomidbehandlade patienter
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1% av de lenalidomidbehandlade patienterna
 - Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar hos 1% av de lenalidomidbehandlade patienterna

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner), nasofaryngit, pneumoni <u>Vanliga</u> Sinuit	<u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◇] , pneumoni [◇]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> TFR	<u>Vanliga</u> TFR, skivepitelcancer i huden ^{^◇} , basalcellskarcinom [◇]
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni [^] , leukopeni, anemi <u>Vanliga</u> Febril neutropeni	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni [^] , neutropeni ^{^◇} , anemi <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{^◇} , leukopeni [◇]
Metabolism och Nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit, minskad vikt, hypokalemi <u>Vanliga</u> Dehydrering	<u>Vanliga</u> Dehydrering [◇] , hyponatremi, hypokalcemi
Psykiska störningar	<u>Vanliga</u> Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Vanliga</u> Dysgeusi, huvudvärk, perifer neuropati <u>Vanliga</u> Parestesi, letargi	<u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati, letargi
Öron och balansorgan	<u>Vanliga</u> Vertigo	
Hjärtat		<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) ^{^◇} , hjärtsvikt [◇]
Blodkärll	<u>Vanliga</u> Hypotoni	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos [◇] , lungemboli ^{^◇} , hypotoni [◇]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné	<u>Vanliga</u> Dyspné [◇]

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré, illamående [◊] , kräkning [◊] , förstoppning <u>Vanliga</u> Buksmärtor	<u>Vanliga</u> Diarré [◊] , buksmärtor [◊] , förstoppning
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag (inklusive allergisk dermatit), pruritus <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggsmärtor <u>Vanliga</u> Artralgi, extremitetssmärta, muskelsvaghet	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor, muskelsvaghet [◊] , artralgi, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◊]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta) <u>Vanliga</u> Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Pyrexia [◊] , asteni [◊] , trötthet

[^]Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

[◊]Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av mantelcellslymfom.

Algoritm som användes för mantelcellslymfom:

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

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

Tabell 5. Biverkningar som rapporterats efter godkännande vid användning på patienter som behandlas med lenalidomid

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/Frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus

Organsystem / Godkänd 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 hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvad hemofili	
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyroidism	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		<u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumonit
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, inälvs- och tjocktarmsperforation)^
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^, cytolytisk hepatit^, kolestatisk hepatit^, blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit^	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angiödem <u>Sällsynta</u> Stevens-Johnsons syndrom^, toxisk epidermal nekrolys^ <u>Ingen känd frekvens</u> Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom^

^se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

Teratogenicitet

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

Neutropeni och trombocytopeni

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

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

med lenalidomid underhållsbehandling jämfört med armarna med placebo underhållsbehandling i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02).

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

- Patienter som inte är lämpade för transplantation med nydiagnostiserat multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombination med lågdos dexametason

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

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

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

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

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

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

- Patienter med myelodysplastiskt syndrom

Hos patienter med myelodysplastiskt syndrom associeras lenalidomid med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (74,6 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 14,9 % hos patienter på placebo i fas III-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 III-studien).

- Patienter med mantelcellslymfom

Hos patienter med mantelcellslymfom associeras lenalidomid med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (43,7 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 33,7 % hos patienter i kontrollarmen i fas II-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.

Venös tromboembolism

En ökad risk för DVT och PE är associerad med användningen av kombinationen av lenalidomid med dexametason hos patienter med multipelt myelom, och i mindre omfattning hos patienter som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison eller hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom som behandlas med lenalidomid som monoterapi (se avsnitt 4.5).

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

Hjärtinfarkt

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

Blödningsrubbningar

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

Allergiska reaktioner

Fall av allergisk reaktion/överkänslighetsreaktioner har rapporterats. En möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen.

Svåra hudreaktioner

Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats vid användning av lenalidomid. 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.

Akut myeloisk leukemi

- Multipelt myelom

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

- Myelodysplastiska syndrom

Baslinjevariabler inklusive komplex cytogenetik och TP53-mutation associeras med progression till AML hos patienter som är transfusionsberoende och har en del (5q)-avvikelse (se avsnitt 4.4). Den beräknade 2-åriga kumulativa risken för progression till AML var 13,8 % hos patienter med en isolerad del (5q)-avvikelse jämfört med 17,3 % för patienter med del (5q) och ytterligare en cytogenetisk avvikelse och 38,6 % hos patienter med en komplex karyotyp.

I en post-hoc-analys av en klinisk prövning av lenalidomid vid myelodysplastiska syndrom var den beräknade frekvensen av progression till AML efter 2 år 27,5 % hos patienter med IHC-p53-positivitet och 3,6 % hos patienter med IHC-p53-negativitet ($p=0,0038$). Hos patienterna med IHC-p53-positivitet observerades en lägre frekvens av progression till AML hos patienter som uppnådde ett svar i form av transfusionsoberoende (TI) (11,1 %) jämfört med en icke-responder (34,8 %).

Leversjukdomar

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

Rabdomyolys

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

Sköldkörtelrubbningar

Fall av hypotyroidism och fall av hypertyroidism har rapporterats (se avsnitt 4.4 Sköldkörtelrubbningar).

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

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

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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

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 understödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Lenalidomids verkningsmekanism omfattar antineoplastiska, antiangiogena, pro-erytropoetiska och immunmodulerande egenskaper. Närmare bestämt hämmar lenalidomid proliferationen av vissa hematopoetiska tumörceller (inklusive MM-plasmatumörceller och tumörceller med deletioner i kromosom 5), förstärker T- och NK-cellsmedierad immunitet och ökar antalet NKT-celler, hämmar angiogenes genom att blockera migrationen och adhesionen av endotelceller och bildning av mikrokärl, förstärker CD34+ hematopoetiska stamcellers produktion av fetalt hemoglobin och hämmar monocytens produktion av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF-alfa och IL-6).

Vid MDS-del (5q) visade det sig att lenalidomid selektivt hämmade den avvikande klonen genom att öka apoptosen av del (5q)-celler.

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 närvaro av lenalidomid binder cereblon substratproteinerna Aiolos och Ikaros, som är lymfoida transkriptionsfaktorer, vilket leder till att de ubikvitineras och därefter bryts ner, vilket resulterar i cytotoxiska och immunmodulerande effekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i fem fas III-studier av nydiagnostiserat multipelt myelom, två fas III-studier av recidiverande refraktärt multipelt myelom, en studie i fas III och en studie i fas II av myelodysplastiska syndrom och en studie i fas II av mantelcellssyndrom enligt beskrivningen nedan.

Nydiagnostiserat multipelt myelom

- Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som har genomgått ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Resultaten av studien, med cut-off datum 1 februari 2016, är presenterade i tabell 6.

Tabell 6: Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Undersökaruppskattad PFS		
Median ^a PFS-tid, månader (95 % CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

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

^f Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Data cuts: 17 dec 2009 och 1 feb 2016

IFM 2005-02

Patienter i åldern < 65 år vid diagnos som hade genomgått ASCT och hade uppnått minst ett stabilt sjukdomssvar vid tiden för hematologiskt tillfrisknande var lämpade. Patienter randomiserades 1:1 till att få antingen lenalidomid eller placebo underhållsbehandling (10 mg en gång dagligen på dag 1–28 av upprepade 28-dagarscykler höjd upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) efter 2 förenade 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 % CI 0,41, 0,66; p < 0,001). Medianvärdet för total PFS var 40,1 månader (95 % CI 35,7, 42,4) i lenalidomidarmen jämfört med 22,8 månader (95 % CI 20,7, 27,4) i placeboarmen.

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

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

överlevnadstid var 105,9 månader (95 % CI 88,8, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % CI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

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

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt rekryterades 1 623 patienter till studien, av vilka 535 patienter randomiserades till Rd, 541 patienter randomiserades till Rd18 och 547 patienter randomiserades till MPT. Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var väl balanserade i alla tre armarna. I allmänhet hade patienterna sjukdom i ett avancerat stadium: av den totala studiepopulationen hade 41 % ISS-stadium III, 9 % hade svår njurinsufficiens (kreatininclearance [Clcr] < 30 ml/min). Medianåldern var 73 år i de tre armarna.

I en uppdaterad analys av PFS, PFS2 och OS användes cut-off den 3 mars 2014 där mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 45,5 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 7:

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Undersökaruppskattad PFS – (månader)			
Median ^a -PFS, månader (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,4)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (månader)			
Median ^a -PFS2, månader (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Total överlevnad (månader)			
Median ^f OS-tid, månader (95 % CI)	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Uppföljning (månader)			
Median ^f (min, max): alla patienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelomsvar^f n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Totalt svar: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Svarsduration – (månader)			
Median ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

^e Explorativt effektmått (PFS2)

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

^f Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarskategori,

Cutoffdatum för data = 24 maj 2013.

^h Data-cut 24 maj 2013

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

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

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

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

I en analys av PFS, PFS2, OS användes cut-off i april 2013 där medianuppföljningstiden för alla överlevande patienter var 62,4 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 8:

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

CI = konfidensintervall; CR = fullständigt svar; HR = riskratio; M = melfalan; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad;

p = placebo; P = prednison;

PD = progressiv sjukdom; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiellt svar; R = lenalidomid; SD = stabil sjukdom; VGPR = mycket gott partiellt svar.

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet

^aPFS2 (ett explorativt effektmått) definierades för alla patienter (ITT) som tiden från randomisering till start av tredjelinjens antimyelombehandling (AMT) eller dödsfall för alla randomiserade patienter.

Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom

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

I en post-hoc-analys sågs lägre mortalitet i armen med lenalidomid/lågdos dexametason (6,8 %; 15/220) jämfört med armen med lenalidomid/standarddos dexametason (19,3 %; 43/223) i

patientpopulationen med nydiagnostiserat multipelt myelom, med en medianuppföljning på 72,3 veckor.

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

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

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

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

En analys vid effekten av förlängd uppföljning utfördes med en medianuppföljning på 130,7 veckor. Tabell 9 sammanfattar resultaten av uppföljningseffektanalysen – de poolade studierna MM-009 och MM-010.

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % konfidensintervall [*confidence interval*, CI]: 44,3, 73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % CI: 17,7, 20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % CI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % CI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens medianduration var 44,0 veckor (min: 0,1, max: 254,9) för len/dex och 23,1 veckor (min: 0,3, max: 238,1) för placebo/dex. Frekvensen av fullständigt svar (*Complete Response*, CR), partiellt svar (*Partial Response*, PR) och total svarsfrekvens (CR+PR) var fortsatt signifikant högre i len-/dex-armen än i placebo-/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna är 164,3 veckor (95 % CI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 %

CI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabell 9. Sammanfattning av resultaten av effektanalyser vid slutdatumet för förlängd uppföljning – poolade studier MM-009 och MM-010 (slutdatum 23 juli 2008 respektive 2 mars 2008)

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

a: Tvåsidigt log rank test som jämför överlevnadskurvorna mellan behandlingsgrupper.

b: Tvåsidigt chi två-test korrekterat för kontinuitet.

Myelodysplastiskt syndrom

Effekten och säkerheten för lenalidomid utvärderades på patienter med transfusionsberoende anemi på grund av myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk, associerade med en del (5q)-cytogenetisk avvikelse, med eller utan andra cytogenetiska avvikelser, i två huvudstudier: en fas III, 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 II, multicenter, singelarm, öppen studie av lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

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

I studien MDS-004, i vilken 205 patienter randomiserades likvärdigt till att få lenalidomid 10 mg, 5 mg eller placebo, bestod den primära effektanalysen av en jämförelse av de 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 10. Sammanfattning av effektresultat – studierna MDS-004 (dubbelblind fas) och MDS-003, intention-to-treat-population

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

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

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

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

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

[∞] Ej uppnådd (dvs. medianen nåddes inte)

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

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

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

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

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

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

Mantelcellslymfom

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

Patienter som var minst 18 år med histologiskt bevisat mantelcellslymfom och sjukdom som kunde mätas med datortomografi (DT) rekryterades. Det krävdes att patienterna hade fått adekvat tidigare behandling med minst en tidigare kombinationskemoterapiregim. Patienterna måste också vara olämpliga för intensiv kemoterapi och/eller transplantation vid tidpunkten för inklusion i studien. Patienterna randomiserades 2:1 till lenalidomid- eller kontrollarmen. Prövarens val av behandling

valdes före randomisering och bestod av monoterapi med antingen klorambucil, cytarabin, rituximab, fludarabin eller gemcitabin.

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

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

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

Effektresultaten för ITT (Intent-to-Treat)-populationen bedömdes av den oberoende granskingskommittén och presenteras i tabellen nedan.

Tabell 11. Sammanfattning av effektresultat – studie MCL-002, intent-to-treat-population

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

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

^a Medianvärdet baserades på KM-uppskattningen.

^b Intervallet beräknades som 95 % CI runt medianöverlevnadstiden.

^c Medelvärde och medianvärdet är univariat statistik utan justering för uteslutning.

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

^e Det sekventiella testet baserades på ett viktat medelvärde från en log-rank-teststatistik som använde det ostratifierade log-rank-testet för ökning av provstorleken och det ostratifierade log-rank-testet från den primära analysen. Vikterna baseras på observerade händelser vid tidpunkten då det tredje mötet i dataövervakningskommittén (DMC) hölls och baseras på skillnaden mellan observerade och förväntade händelser vid tidpunkten för den primära analysen. Tillhörande sekventiell HR och motsvarande 95 % CI presenteras.

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för lenalidomid för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom (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 ytan under koncentrationstidkurvan (AUC) proportionellt mot dosen. Multipla doser orsakar inte någon påtaglig läkemedelsackumulering. Den relativa exponeringen för S- och R-enantiomerer av lenalidomide är i plasma ca 56 % respektive 44 %.

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

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

Distribution

In vitro var (^{14}C)-lenalidomids bindning till plasmaproteiner låg, med en genomsnittlig plasmaproteinbinding 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-enzym, vilket tyder på att administrering av lenalidomid tillsammans med läkemedel som hämmar cytokrom P450-enzym sannolikt inte leder till metabola läkemedelsinteraktioner hos människa. *In vitro*-studier tyder på att lenalidomid inte har någon hämmande effekt på CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A eller UGT1A1. Därför är det osannolikt att lenalidomid skulle ge upphov till några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner när det administreras samtidigt med substrat av dessa enzymer.

In vitro-studier indikerar att lenalidomid inte är ett substrat av human bröstcancerresistensprotein (BCRP), transportörerna MRP1, MRP2 eller MRP3 av multiläkemedelsresistent protein (MRP), organiska anjontransportörer (OAT) OAT1 och OAT3, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1), organiska katjontransportörer (OCT) OCT1 och OCT2, "multidrug and toxin extrusion protein" (MATE) MATE1, och nya (novel) organiska katjontransportörer (OCTN) OCTN1 och OCTN2.

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

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

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

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

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Övriga inre faktorer

Populationsfarmakokinetiska analyser visar att kroppsvikt (33–135 kg), kön, etnisk tillhörighet och typ av hematologiska maligniteter (MM, 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 > 2000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepad oral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckens mineralisering vid alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är ca 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepad oral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktminskning, minskat antal röda och vita blodkroppar och 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, muslymfocyter, Syrian Hamster Embryo-celltransformation) och *in vivo* (råttmikronukleus) mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vattenfri laktos

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kapselskalet

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

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Gul järnoxid (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Revlimid 15 mg hårda kapslar

Gelatin

Titandioxid (E171)

Indigokarmin (E132)

Tryckfärg
Shellack
Propylenglykol
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg hårda kapslar

Förpackningsstorlek: 7 eller 21 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att finnas tillgängliga.

Revlimid 7,5 mg/20 mg/25 mg hårda kapslar

Förpackningsstorlek: 21 kapslar.

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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg hårda kapslar

EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

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

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

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 juni 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Storbritannien

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med de nationella behöriga myndigheterna komma överens om komponenterna i ett kontrollerat distributionssystem och ska nationellt genomföra ett sådant program som säkerställer att:

- Alla läkare som avser att förskriva Revlimid och all apotekspersonal som kan dispensera Revlimid får före lanseringen ett direktadresserat informationsbrev enligt nedanstående beskrivning.
 - Innan Revlimid förskrivs (och där det är lämpligt, i överenskommelse med den nationella behöriga myndigheten, innan utlämning av läkemedlet) ska all hälso- och sjukvårdspersonal som avser att förskriva (och lämna ut) Revlimid få ett informationspaket för läkare som innehåller följande:
 - Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
 - Informationsbroschyrer för patienter
 - Patientkort
 - Produktresumé (SPC) och bipacksedel och märkning
2. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra ett program för graviditetsprevention (*Pregnancy Prevention Programme*, PPP) i varje medlemsstat. Detaljerna i PPP ska överenskommas med de nationella behöriga myndigheterna i varje medlemsstat och genomföras innan produkten släpps ut på marknaden.
 3. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska med de nationella behöriga myndigheterna i varje medlemsstat komma överens om den slutgiltiga texten i det direktadresserade informationsbrevet och i informationspaketet för läkare samt säkerställa att materialet innehåller de centrala komponenterna som beskrivs nedan.
 4. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska godkänna genomförandet av ett patientkortsystem i varje medlemsstat.
 5. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också komma överens med varje medlemsstat om:
 - Detaljerna i genomförandet av säkerhetsstudien efter godkännande för försäljning (MDS PASS)
 - Uppsättandet av nationella åtgärder för att utvärdera effektiviteten och efterlevnaden av PPP

Centrala komponenter som ska inkluderas

Direktadresserat informationsbrev

Det direktadresserade informationsbrevet ska bestå av två delar:

- En kärntext som ska överenskommas med CHMP
- Specifika nationella krav som har överenskommit med de nationella behöriga myndigheterna avseende:
 - Distribution av produkten
 - Säkerställandet av att alla lämpliga åtgärder har vidtagits före utlämning av Revlimid

Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande komponenter:

- Kort bakgrundsinformation om lenalidomid och godkänd indikation
- Dosering
- Nödvändigheten att undvika fostrexponering på grund av lenalidomids teratogenicitet hos djur och den förväntade teratogena effekten av lenalidomid hos människa, som inbegriper en sammanfattning av resultaten av studie CC-5013-TOX-004
- Hälso- och sjukvårdspersonalens skyldigheter i samband med förskrivning av Revlimid
 - Att patienterna måste tillhandahållas uttömmande information och rådgivning
 - Att patienterna måste ha förmåga att följa kraven för säker användning av Revlimid
 - Att patienterna måste tillhandahållas lämplig patientinformationsbroschyr och patientkort

- Säkerhetsinformation som berör alla patienter
 - Beskrivning av, och vårdinsatser, vid neutropeni och trombocytopeni inklusive incidenstal från kliniska studier
 - Beskrivning av och vårdinsatser vid hudreaktioner
 - Beskrivning av och vårdinsatser vid överkänslighet och angioödem
 - Beskrivning av, och vårdinsatser, vid tromboembolisk risk inklusive incidenstal från kliniska studier och erfarenheter efter godkännandet
 - Beskrivning av och vårdinsatser vid leversjukdomar
 - Användning hos patienter med njursvikt
 - Omhändertagande av oanvänt läkemedel
 - Lokala nationsspecifika regler för utlämning av förskrivet Revlimid
 - Beskrivning av risk för smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction") hos patienter med MCL
 - Förklaring av risken för neuropati vid långvarig användning
 - Beskrivning av risken för progression till AML för MDS-patienter inklusive incidensfrekvenser från kliniska prövningar
 - Beskrivning av risk för SPM
- Beskrivning av PPP och kategorisering av patienter med utgångspunkt från kön och fertilitet
 - Beskrivning av genomförandet av PPP
 - Definition av fertil kvinna och åtgärder som läkare ska vidta vid tveksamhet
- Säkerhetsinformation för fertila kvinnor
 - Nödvändigheten att undvika fosterexponering
 - Beskrivning av PPP
 - Nödvändigheten att använda en adekvat preventivmetod (även om kvinnan har amenorré) och definition av adekvat preventivmetod
 - Graviditetstest
 - Råd om lämpliga tester
 - Före behandlingsstart
 - Under behandling beroende på preventivmetod
 - Efter avslutad behandling
 - Nödvändigheten att omedelbart avbryta behandling med Revlimid vid misstanke om graviditet
 - Nödvändigheten att omedelbart informera läkare vid misstanke om graviditet
- Säkerhetsinformation för män
 - Nödvändigheten att undvika fosterexponering
 - Nödvändigheten att använda kondom om sexpartnern är en gravid eller en fertil kvinna som inte använder en effektiv preventivmetod (även om mannen har genomgått vasektomi)
 - Under behandling med Revlimid
 - I en vecka efter den sista dosen.
 - Att om partnern blir gravid medan han tar Revlimid eller kort efter avslutad behandling, ska han omedelbart informera behandlande läkare
- Krav i händelse av graviditet
 - Anvisningar om att omedelbart avbryta behandling med Revlimid vid misstanke om graviditet
 - Nödvändigheten att för utvärdering och rådgivning remittera till läkare med specialkunskaper eller erfarenhet av teratologi och diagnostisering
 - Lokala kontaktuppgifter för rapportering av misstänkta graviditeter
 - Formulär för graviditetsrapportering
- Checklista för läkare för kontroll av att patienter har fått lämplig rådgivning om behandlingen, preventivmetoder och graviditetsprevention enligt kön och fertilitetsstatus.
- Uppgifter om MDS PASS där det betonas att hälso- och sjukvårdspersonalen ska rekrytera patienter med MDS till PASS innan förskrivning av Revlimid
- Formulär för biverkningsrapportering

Informationsbroschyr för patienter

Informationsbroschyrerna för patienterna ska vara av 3 slag:

- Broschyr för kvinnliga, fertila patienter och deras partners
- Broschyr för kvinnliga, infertila patienter
- Broschyr för manliga patienter

Alla patientbroschyrer ska innehålla följande komponenter:

- Att lenalidomid är teratogent hos djur och förväntas vara teratogent hos människa
- Att Revlimid kan orsaka neutropeni och trombocytopeni och behovet av regelbundna blodprover
- Att Revlimid kan orsaka venös och arteriell tromboembolism
- Beskrivning av patientkortet och varför det är nödvändigt
- Omhändertagande av oanvänt läkemedel
- Vägledning om hantering av lenalidomid för patienter, vårdare och familjemedlemmar
- Nationella och andra tillämpliga regler för utlämning av förskrivet Revlimid
- Att patienten inte får ge Revlimid till någon annan
- Att patienten inte får ge blod
- Att patienten ska informera läkaren om eventuella biverkningar
- Att en studie genomförs för att samla in information om säkerheten av läkemedlet och för att noga övervaka dess korrekta användning samt att patienter med MDS ska inkluderas i studien innan behandling med Revlimid inleds

Följande information ska också lämnas i respektive broschyr:

Broschyr för kvinnliga, fertila patienter

- Nödvändigheten att undvika fosterexponering
- Beskrivning av PPP
- Nödvändigheten att använda adekvata preventivmetoder och definition av adekvata preventivmetoder
- Graviditetstest
 - Före behandlingsstart
 - Under behandling, var 4:e vecka förutom ifall att en tubarsterilisering har bekräftats
 - Efter avslutad behandling
- Nödvändigheten att omedelbart avbryta behandling med Revlimid vid misstanke om graviditet
- Nödvändigheten att omedelbart kontakta läkare vid misstanke om graviditet

Broschyr för manliga patienter

- Nödvändigheten att undvika fosterexponering
- Nödvändigheten att använda kondom om sexpartnern är en gravid eller en fertil kvinna som inte använder en effektiv preventivmetod (även om mannen har genomgått vasktomi)
 - Under behandling med Revlimid
 - I en vecka efter sista dosen
- Att han om partnern blir gravid omedelbart ska informera behandlande läkare

Patientkort

Patientkortet ska innehålla följande komponenter:

- Verifiering av att lämplig rådgivning har lämnats
- Dokumentation av fertilitetsstatus
- Datum för och resultat av graviditetstester

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
En observationsstudie om säkerhet efter godkännande för försäljning av patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) behandlade med lenalidomid för att samla in säkerhetsdata om användningen av lenalidomid hos patienter med MDS och noga övervaka användning utanför indikationen.	Årliga säkerhets-uppdateringar med PSUR:ar Slutrapport av studieresultaten: 31 december 2022
En observationsstudie om säkerhet efter godkännande för försäljning av patienter som inte är kandidater för transplantation och som nyligen diagnostiserats med multipelt myelom (NDMM), som behandlas med lenalidomid för att samla in säkerhetsdata om användningen av lenalidomid hos patienter med NDMM	Årliga säkerhets-uppdateringar med PSUR:ar Slutrapport av studieresultaten: 01 december 2025

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 hårda kapslar
21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revlimid 5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 hårda kapslar
21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 7,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 10 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 eller 21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 10 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revlimid 15 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 eller 21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 15 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revlimid 20 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 20 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 25 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Lenalidomid förväntas skada foster.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Överblivet läkemedel ska återlämnas till apoteket.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/391/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Revlimid 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revlimid 25 mg hårda kapslar
lenalidomid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

lenalidomid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- **Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.**
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revlimid är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Revlimid
3. Hur du tar Revlimid
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revlimid ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Revlimid är och vad det används för

Vad Revlimid är

Revlimid innehåller den aktiva substansen ”lenalidomid” och tillhör en grupp läkemedel som påverkar immunsystemets funktion.

Vad Revlimid används för

Revlimid används till vuxna mot:

1. Multipelt myelom
2. Myelodysplastiskt syndrom (MDS)
3. Mantelcellslymfom (MCL)

Multipelt myelom

Multipelt myelom är en form av cancer som påverkar en viss typ av vita blodkroppar, som kallas plasmaceller. Dessa celler finns i benmärgen och förökar sig okontrollerat. Detta kan skada skelettet och njurarna.

Multipelt myelom kan i allmänhet inte botas. Tecken och symtom kan dock reduceras i hög grad och tidvis försvinna. Detta kallas för ”behandlingsvar” eller bara ”svar”.

Nydiagnostiserat multipelt myelom – hos patienter som har genomgått en benmärgstransplantation
Revlimid används ensamt som underhållsbehandling efter att patienten tillfrisknat tillräckligt efter benmärgstransplantationen.

Nydiagnostiserat multipelt myelom – hos patienter som inte kan behandlas med benmärgstransplantation

Revlimid tas med andra läkemedel:

- ett antiinflammatoriskt läkemedel som heter dexametason
- ett cytostatikaläkemedel (också kallat cellgift) som heter melfalan och
- ett immundämpande läkemedel som heter prednison.

Du tar dessa andra läkemedel i början av behandlingen och fortsätter sedan att ta enbart Revlimid.

Om du är 75 år eller äldre eller har måttliga till svåra njurbesvär, gör läkaren noggranna kontroller innan behandlingen påbörjas.

Multipelt myelom – hos patienter som har genomgått behandling tidigare

Revlimid tas tillsammans med ett antiinflammatoriskt läkemedel som heter dexametason.

Revlimid kan hindra att tecken och symtom på multipelt myelom förvärras. Revlimid har också visat sig fördröja återkomsten av multipelt myelom efter behandlingen.

Myelodysplastiskt syndrom

MDS är ett samlingsnamn på flera olika sjukdomar i blodet och benmärgen. Blodkropparna blir onormala och fungerar inte som de ska. Patienterna kan få flera olika tecken och symtom, t.ex. ett lågt antal röda blodkroppar (anemi), behov av blodtransfusioner och löpa risk för infektion.

Revlimid används ensamt för att behandla vuxna patienter som har fått diagnosen MDS, när alla nedanstående punkter gäller:

- du behöver regelbundna blodtransfusioner för att behandla låga nivåer av röda blodkroppar ("transfusionsberoende anemi")
- du har onormala celler i benmärgen vilket kallas en "isolerad del (5q) cytogenetisk avvikelse". Det betyder att din kropp inte producerar tillräckligt många friska blodkroppar
- andra behandlingar har använts tidigare, är olämpliga eller fungerar inte tillräckligt bra.

Revlimid kan öka antalet friska röda blodkroppar som kroppen producerar genom att minska antalet onormala celler:

- detta kan minska antalet blodtransfusioner som behövs. Eventuellt behövs det inga transfusioner alls.

Mantelcellslymfom

MCL är en cancer i en del av immunsystemet (lymfvävnaden). Den uppstår i en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter eller B-celler och får dem att växa på ett okontrollerat sätt och ansamlas i lymfvävnaden, benmärgen eller blodet.

Revlimid används för att behandla vuxna patienter som tidigare behandlats med andra läkemedel.

Hur Revlimid verkar

Revlimid verkar genom att påverka kroppens immunförsvar och direkt angripa cancercellerna. Det verkar på ett antal olika sätt:

- genom att hämma cancercellernas utveckling
- genom att hindra att blodkärl växer i cancercellerna
- genom att stimulera delar av immunsystemet att angripa cancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Revlimid

Ta inte Revlimid

- om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, **eftersom Revlimid förväntas skada fostret** (se avsnitt 2, ”Graviditet, amning och preventivmedel – information till kvinnor och män”).
- om du kan bli gravid och inte vidtar alla de åtgärder som krävs för att förhindra att du blir gravid (se avsnitt 2 ”Graviditet, amning och preventivmedel – information till kvinnor och män”). Om du kan bli gravid, kommer din läkare att vid varje förskrivning notera att de nödvändiga åtgärderna har vidtagits och ge dig denna bekräftelse.
- om du är allergisk mot lenalidomid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk ska du fråga din läkare om råd.

Om något av detta gäller dig, ska du inte ta Revlimid. Tala med din läkare om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Revlimid om:

- du haft blodproppar tidigare – du löper ökad risk att få blodproppar i vener och artärer under behandlingen
- du har några tecken på en infektion, t.ex. hosta eller feber
- du har njurproblem – läkaren justerar eventuellt dosen av Revlimid
- du har eller tidigare har haft en virusinfektion, särskilt hepatit B-infektion, varicella/herpes zoster eller HIV. Rådfråga läkare om du är osäker. Behandling med Revlimid kan göra att virus aktiveras igen hos patienter som bär på detta virus, vilket leder till att infektionen återkommer. Läkaren ska testa dig för hepatit B-infektion
- du har haft en hjärtinfarkt, om du någonsin har haft en blodpropp eller om du röker, har högt blodtryck eller högt kolesterolvärde
- du har haft en allergisk reaktion såsom hudutslag, klåda, svullnad, yrsel eller andningssvårigheter när du har tagit talidomid (ett annat läkemedel som används för att behandla multipelt myelom)
- du tidigare har upplevt en kombination av följande symtom: utslag i ansiktet eller utbredda utslag, röd hud, hög feber, influensaliknande symtom, förstörade lymfkörtlar (tecken på allvarlig hudreaktion som kallas för läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

Om något av ovanstående stämmer in på dig ska du berätta det för din läkare innan du påbörjar behandlingen.

Om du har MDS kan det vara mer sannolikt att du får en mer avancerad sjukdom som kallas akut myeloisk leukemi (AML). Dessutom är det inte känt hur Revlimid påverkar risken för dig att få AML. Därför kan din läkare göra tester för att upptäcka tecken som på ett bättre sätt kan förutsäga sannolikheten för att du ska få AML medan du behandlas med Revlimid.

Prover och kontroller

Före och efter behandlingen med Revlimid kommer du att få lämna vanliga blodprover eftersom Revlimid kan minska mängden blodkroppar som bidrar till att bekämpa infektioner (vita blodkroppar) och hjälper blodet att koagulera (blodplättar). Läkaren kommer att be dig att lämna ett blodprov:

- före behandlingen
- varje vecka under de första 8 behandlingsveckorna
- därefter minst en gång i månaden.

För patienter med MCL som tar Revlimid

Läkaren kommer att be dig att lämna ett blodprov:

- före behandlingen
- varje vecka under de 8 första behandlingsveckorna (2 cykler)

- sedan varannan vecka under cykel 3 och 4 (se avsnitt ”Behandlingscykler” för mer information)
- därefter vid starten av varje cykel och
- minst en gång i månaden

Läkaren kan kontrollera om du har en hög total tumörspridning i hela kroppen inklusive benmärgen. Detta kan leda till ett tillstånd där tumörer bryts ned och kan orsaka ovanligt höga nivåer av kemikalier i blodet. Detta kan i sin tur leda till njursvikt (”tumörlyssyndrom”).

Eventuellt undersöker läkaren dig för att se om du har några hudförändringar, t.ex. röda fläckar/prickar eller utslag.

Läkaren kan justera dosen Revlimid eller avbryta behandlingen beroende på resultaten av blodproverna och ditt allmäntillstånd. Om du nyligen har fått diagnosen, kan din läkare också komma att avgöra vilken behandling du ska få baserat på din ålder och eventuella andra sjukdomstillstånd som du har.

Blodgivning

Du ska inte donera blod under behandlingen och i 1 vecka efter det att behandlingen har avslutats.

Barn och ungdomar

Revlimid rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 år.

Äldre personer och personer med njurbesvär

Om du är 75 år eller äldre eller har måttliga till svåra njurproblem, gör läkaren noggranna kontroller innan behandlingen påbörjas.

Andra läkemedel och Revlimid

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta på grund av att Revlimid kan påverka andra läkemedels effekt. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka effekten av Revlimid.

Du ska i synnerhet tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du tar något av följande läkemedel:

- vissa preventivmedel såsom p-piller eftersom de kan sluta verka.
- vissa hjärtmediciner såsom digoxin
- vissa blodförtunnande medel såsom warfarin.

Graviditet, amning och preventivmedel – information till kvinnor och män

Graviditet

För kvinnor som tar Revlimid

- Du får inte ta Revlimid om du är gravid eftersom det förväntas skada fostret.
- Du får inte bli gravid medan du tar Revlimid. Om du är kvinna i fertil ålder, måste du därför använda en säker preventivmetod. (se ”Preventivmedel” nedan).
- Om du blir gravid under behandlingen med Revlimid, måste du avbryta behandlingen och omedelbart informera din läkare.

För män som tar Revlimid

- Om din partner blir gravid medan du tar Revlimid, ska du omedelbart informera din läkare. Det rekommenderas att din partner kontaktar läkare.
- Du måste också använda effektiva preventivmetoder (se ”Preventivmedel” nedan).

Amning

Du får inte amma under behandling med Revlimid, eftersom det inte är känt om Revlimid passerar över till bröstmjolk.

Preventivmedel

För kvinnor som tar Revlimid

Innan du börjar behandlingen, fråga din läkare om du kan bli gravid, även om du tror att det är osannolikt.

Om du kan bli gravid

- ska du genomgå graviditetstester under överinseende av din läkare (före varje behandling, var 4:e vecka under behandling och 4 veckor efter det att behandlingen har avslutats), utom i de fall där det bekräftats att ägglarna har skurits av och blockerats så att äggen inte kan komma fram till livmodern (tubarsterilisering)

OCH

- du måste använda effektiva preventivmetoder i 4 veckor före behandlingsstarten, under behandlingen och i 4 veckor efter det att behandlingen har avslutats. Din läkare kommer att ge dig råd om lämpliga preventivmetoder.

För män som tar Revlimid

Revlimid passerar över till sädesvätska hos människa. Om din partner är gravid eller kan bli gravid måste du använda kondom under hela behandlingstiden och i 7 dagar efter det att behandlingen har avslutats, även om du har genomgått en sterilisering (vasektomi)

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig yr, trött, sömning, får svindel eller får dimsyn.

Revlimid innehåller laktos

Revlimid innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Revlimid

Endast sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av multipelt myelom, MDS eller MCL får ge dig Revlimid.

- När Revlimid används för behandling av multipelt myelom hos patienter som inte lämpar sig för transplantation eller som fått andra behandlingar tidigare tas det med andra läkemedel (se avsnitt 1 "Vad Revlimid används för").
- När Revlimid används för behandling av multipelt myelom hos patienter som genomgått en benmärgstransplantation eller för behandling av patienter med MDS eller MCL tas det ensamt.

Ta alltid Revlimid enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du tar Revlimid i kombination med andra läkemedel, ska du läsa bipacksedlarna för dessa läkemedel för att få ytterligare information om deras användning och effekter.

Behandlingscykler

Revlimid tas på vissa dagar under 4 veckor (28 dagar).

- Varje 28-dagarsperiod kallas för en "behandlingscykel".
- Beroende på vilken dag i cykeln det är, ska du ta ett eller flera av läkemedlen. Men vissa dagar ska du inte ta något läkemedel alls.
- När en 28-dagarscykel är slut, ska du påbörja en ny cykel som pågår under de följande 28 dagarna.

Hur mycket Revlimid ska du ta?

Innan du påbörjar behandlingen talar läkaren om för dig:

- hur mycket Revlimid du ska ta

- hur mycket av de andra läkemedlen du ska ta i kombination med Revlimid (om du ska ta några andra)
- på vilka dagar i behandlingscykeln som du ska ta varje läkemedel.

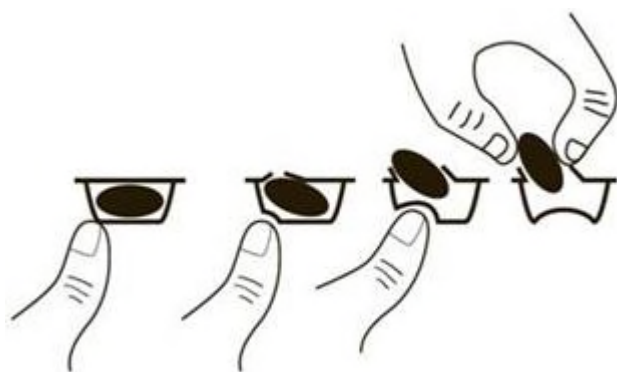
Hur och när du tar Revlimid kapslar

- Svälj kapslarna hela, helst med vatten.
- Kapslarna får inte krossas, öppnas eller tuggas. Om pulver från en öppnad kapsel Revlimid kommer i kontakt med huden, ska huden omedelbart tvättas noga med tvål och vatten.
- Kapslarna kan tas med eller utan mat.
- Du ska ta Revlimid vid ungefär samma tidpunkt på den schemalagda dagen.

Hur du tar detta läkemedel

När du tar ut kapseln ur blistern:

- ska du bara trycka på den ena änden av den så att den skjuts ut genom folien
- tryck inte mitt på kapseln, eftersom det kan göra att den går sönder.



Hur länge pågår behandlingen med Revlimid

Revlimid tas i behandlingscykler och varje cykel är 28 dagar lång (se "Behandlingscykel" ovan). Du ska fortsätta med behandlingscyklerna till dess att din läkare säger att du ska sluta med behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Revlimid

Om du har tagit mer Revlimid än vad du ordinerats, ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Om du har glömt att ta Revlimid

Om du har glömt att ta Revlimid vid den vanliga tidpunkten och

- det har gått mindre än 12 timmar – ta kapseln omedelbart.
- det har gått mer än 12 timmar – ta inte kapseln. Ta nästa kapsel vid den vanliga tidpunkten nästa dag.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar som kan inträffa hos fler än 1 av 10 patienter (mycket vanliga)

Revlimid kan minska antalet vita blodkroppar som bekämpar infektioner och även blodkroppar som hjälper blodet att koagulera (blodplättar). Detta kan leda till blödningsrubbingar såsom näsblod och blåmärken. Revlimid kan också orsaka blodproppar i venerna (trombos).

Därför måste **du omedelbart tala om för din läkare** om du upplever:

- feber, frossa, halsont, hosta, munsår, eller några andra symtom på infektion inklusive infektion i blodet (blodförgiftning, sepsis)
- blödning eller blåmärken utan att du har skadat dig
- smärta i bröstet eller benen
- andfäddhet

Övriga biverkningar

Det är viktigt att observera att en liten andel patienter utvecklar andra cancertyper och att behandling med Revlimid kan öka denna risk. Din läkare bör därför noga utvärdera fördelarna och riskerna när du ordineras Revlimid.

Mycket vanliga biverkningar (kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer):

- En minskning av antalet röda blodkroppar vilket kan orsaka anemi och leda till trötthet och svaghet
- Förstoppning, diarré, illamående, hudrodnad, hudutslag, kräkning, muskelkramp, muskelvärk, skelettsmärta, ledsmärta, trötthet, allmän svullnad inklusive svullnader i armar och ben
- Feber och influensaliknande symtom som feber, muskelvärk, huvudvärk, öronvärk och frossa
- Domningar, krypningar eller sveda i huden, smärta i händer eller fötter, yrsel, darrning, förändringar i smaksinnet
- Bröstmärta som strålar ut till armarna, halsen, käkarna, ryggen eller magen, svettning och andfäddhet, illamående eller kräkning. Alla dessa symtom kan vara tecken på en hjärtinfarkt (hjärtattack)
- Minskad aptit
- Låga nivåer av kalium i blodet
- Bensmärta (som kan vara ett symtom på blodpropp), bröstsmärta eller andnöd (som kan vara ett symtom på blodproppar i lungorna, kallas lungemboli)
- Infektioner av alla slag
- Infektion i lungorna och de övre luftvägarna, andnöd
- Dimsyn
- Grumling av ögat (grå starr)
- Njurproblem
- Förändringar av ett protein i blodet som kan orsaka svullnad av artärerna (vaskulit)
- Höjd blodsockernivå (diabetes)
- Huvudvärk
- Torr hud
- Magont
- Förändrad sinnesstämning, sömnsvårigheter

Vanliga biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer):

- Bihåleinflammation
- Blödning från tandkött, magsäck eller tarmar
- Ökad smärta, tumörstorlek, rodnad runt tumören
- Förhöjt blodtryck eller blodtrycksfall, långsamma, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- Att huden blir mörkare
- Hudutslag, sprickor i huden, flagnande eller fjällande hud
- Näselfeber, klåda, ökad svettning, uttorkning
- Öm och inflammerad mun, muntorrhet, svårt att svälja
- Halsbränna
- Produktion av mycket mer eller mycket mindre urin än vanligt (kan vara ett symtom på njursvikt), blod i urinen
- Andnöd, särskilt i liggande ställning (som kan vara ett symtom på hjärtsvikt)
- Svårigheter att få erektion
- Stroke, svimning
- Muskelsvaghet
- Ledsvullnad

- Förändringar i sköldkörtelhormon i blodet, låga nivåer av kalium, fosfat eller magnesium i blodet
- Depression
- Dövhet
- Onormala resultat på leverfunktionstester
- Försämrad balans, svårt att röra sig
- Ringningar i öronen (tinnitus)
- Överskott av järn i kroppen
- Törst
- Förvirring
- Tandvärk
- Viktminskning

Mindre vanliga biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 100 personer):

- Blödning inne i skallen
- Cirkulationsproblem
- Synförlust
- Nedsatt könsdrift (libido)
- Stor urinproduktion med skelettsmärta och svaghet, vilket kan vara symtom på en njursjukdom (Fanconis syndrom)
- Magont, uppsvälld mage eller diarré, som kan vara symtom på inflammation i tjocktarmen (kolit eller blindtarmsinflammation)
- Att du kissar mycket mer eller mycket mindre än vanligt, vilket kan vara ett symtom på en typ av njurproblem (som kallas renal tubulär nekros)
- Förändringar i hudfärg, känslighet mot solljus
- Vissa typer av hudtumörer
- Nässelfeber, hudutslag, svullnad av ögon, mun eller ansikte, svårt att andas eller klåda, vilket kan vara symtom på en allergisk reaktion

Sällsynta biverkningar (kan inträffa hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Allvarlig allergisk reaktion som kan börja som utslag i ett område men som kan sprida sig över hela kroppen och orsaka omfattande hudförlust (Stevens-Johnsons syndrom och/eller toxisk epidermal nekrolys).
- Tumörlyssyndrom – ämnesomsättningskomplikationer som kan uppkomma under behandling av cancer och ibland även utan behandling. Dessa komplikationer orsakas av nedbrytningsprodukterna från döende cancerceller och kan innefatta följande: förändringar i blodets kemi; höga nivåer av kalium, fosfor och urinsyra samt låga nivåer av kalcium vilket följaktligen leder till förändringar i njurfunktion och hjärtrytm, krampanfall och ibland döden.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Plötslig smärta eller lindrig smärta som förvärras i magens övre del och/eller ryggen, som kvarstår under några dagar, eventuellt i kombination med illamående, kräkningar, feber och snabb puls. Dessa symtom kan bero på inflammation i bukspottskörteln.
- Väsande andning, andfåddhet eller torrhosta, som kan vara symtom orsakade av inflammation i lungvävnaden.
- Gulfärgning av huden, slemhinnorna eller ögonen (gulsot), blek färg på avföringen, mörk färg på urinen, hudklåda, utslag, smärta eller svullnad i magen – dessa symtom kan tyda på en leverskada (leversjukdom).
- I sällsynta fall har muskelnedbrytning (muskelsmärta, svaghet eller svullnad), vilket kan leda till njurproblem (rabdomyolys), observerats. Vissa av fallen uppstod när Revlimid administrerades med ett statin (en typ av kolesterolsänkande läkemedel).
- Ett tillstånd som påverkar huden och orsakas av inflammation i de små blodkärlen, tillsammans med ledsmärta och feber (leukocytoklastisk vaskulit).

- Nedbrytning av magsäcksväggen eller tarmväggen. Detta kan leda till mycket allvarliga infektioner. Tala om för läkaren om du upplever kraftig buksmärta, feber, illamående, kräkningar, blod i avföringen eller förändrade avföringsvanor.
- Virusinfektioner, inklusive herpes zoster (kallas även bältros, en virussjukdom som orsakar smärtsamma hudutslag med blåsor) och återfall av hepatit B-infektion (som kan leda till guldfärgning av hud och ögonvitor, mörkbrunfärgad urin, smärta i höger sida av magen, feber och illamående eller kräkningar).
- Utbredda utslag, hög kroppstemperatur, förhöjda leverenzymvärden, onormala blodvärden (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra delar av kroppen (läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom som också kallas för DRESS eller överkänslighetssyndrom mot läkemedel). Sluta använda lenalidomid om du utvecklar dessa symtom och kontakta läkare eller sök omedelbart medicinsk vård. Se även avsnitt 2.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revlimid ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha varit utsatt för manipulation.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Överblivet läkemedel ska återlämnas till apotekspersonalen. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin, titandioxid (E171), indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 5 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin och titandioxid (E171)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:

- kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
- kapselskalet: gelatin, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172)
- tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 10 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin, titandioxid (E171), indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 15 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin, titandioxid (E171) och indigokarmin (E132)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 20 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin och titandioxid (E171), indigokarmin (E132) och gul järnoxid (E172)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Revlimid 25 mg hårda kapslar:

- Den aktiva substansen är lenalidomid. Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehållet: vattenfri laktos (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
 - kapselskalet: gelatin och titandioxid (E171)
 - tryckfärg: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revlimid 2,5 mg hårda kapslar är blågröna/vita och märkta med ”REV 2.5 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller en eller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 7 eller 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 5 mg hårda kapslar är vita och märkta med ”REV 5 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller en eller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 7 eller 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 7,5 mg hårda kapslar är ljusgula/vita och märkta med ”REV 7.5 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 10 mg hårda kapslar är blågröna/ljusgula och märkta med ”REV 10 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 7 eller 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 15 mg hårda kapslar är ljusblåa/vita och märkta med ”REV 15 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 7 eller 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 20 mg hårda kapslar är blågröna/ljusblåa och märkta med ”REV 20 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 21 kapslar per förpackning.

Revlimid 25 mg hårda kapslar är vita och märkta med ”REV 25 mg”.

Kapslarna tillhandahålls i kartonger. Varje kartong innehåller tre blisterkartor, var och en med sju kapslar. Detta ger totalt 21 kapslar per förpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

Storbritannien

Tillverkare

Penn Pharmaceutical Services Limited

Tafarnaubach Industrial Estate

Tredegar, Gwent NP22 3AA

Storbritannien

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för lenalidomid är CHMP:s slutsatser följande:

Tecken på läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) togs upp av PRAC i föregående periodiska säkerhetsrapport. I den kumulativa granskningen som genomfördes av innehavaren av godkännandet för försäljning kunde 56 fall av DRESS hämtas från rapporter efter marknadsintroduktion (50,0 %). Alla var allvarliga, icke-fatala, huvudsakligen med indikation på multipelt myelom (MM) (76,8 %). Händelsen gick tillbaka i 73,2 % av fallen och påverkade lenalidomidbehandlingen i 89,2 % av fallen. Utifrån RegiSCAR-kriterierna var 23 av 56 fall (41,1 %) sannolika (poäng 4–5) eller definitiva DRESS-syndrom (poäng >5) och 16 fall (28,6 %) ansågs vara möjliga DRESS-syndrom (poäng 2–3). 31 fall rapporterade organengagemang (55,3 %). Två (2) av de 56 fallen rapporterade en positiv ”rechallenge”, trots sammanblandande orsaksfaktorer. Bland de 54 återstående fallen rapporterades 36 fall ha positiv ”dechallenge”. Trots att tidigare/samtidig behandling med sammanblandande orsaksfaktorer rapporterades i 33 av totalt 56 fall (inklusive sulfametoxazol/trimetoprim (39,3 %) och allopurinol (18,0 %)) visar 4 av de 36 fallen med positiv ”dechallenge” ett starkt orsakssamband med lenalidomid, med hänsyn tagen till diagnoskriterier, tid till förekomst, ingen rapporterad alternativ rotorsak och samtidig HHV-6-reakivering. När det gäller de båda fallen från kliniska studier visade ett på hög sammanblandning av interagerande behandling med strontiumranelat. I det andra fallet, med samtidigt interagerande allopurinol, kan inte orsakssambandet mellan lenalidomid och DRESS uteslutas i det här väldokumenterade fallet. Ingen ytterligare signifikant information togs upp från de återstående 16 fallen vilket ger otillräcklig information. Baserat på det höga antalet fall, alla allvarliga, 40 % fall med diagnos enligt RegiSCAR-kriterierna och ett mycket sannolikt orsakssamband med lenalidomid, inklusive fall med positiv ”rechallenge”/”dechallenge”, anses detta tecken bekräftat och produktinformationen bör uppdateras i enlighet därmed.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lenalidomid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller lenalidomid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.