

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Cipla 5 mg kovat kapselit

Lenalidomide Cipla 10 mg kovat kapselit

Lenalidomide Cipla 15 mg kovat kapselit

Lenalidomide Cipla 20 mg kovat kapselit

Lenalidomide Cipla 25 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomide Cipla 5 mg kovat kapselit

Yksi 5 mg kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Cipla 10 mg kovat kapselit

Yksi 10 mg kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Cipla 15 mg kovat kapselit

Yksi 15 mg kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Cipla 20 mg kovat kapselit

Yksi 20 mg kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Cipla 25 mg kovat kapselit

Yksi 25 mg kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Lenalidomide Cipla 5 mg kovat kapselit

Yksi 5 mg kapseli sisältää 147 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Cipla 10 mg kovat kapselit

Yksi 10 mg kapseli sisältää 294 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Cipla 15 mg kovat kapselit

Yksi 15 mg kapseli sisältää 120 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Cipla 20 mg kovat kapselit

Yksi 20 mg kapseli sisältää 160 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Cipla 25 mg kovat kapselit

Yksi 25 mg kapseli sisältää 200 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

#### Lenalidomide Cipla 5 mg kovat kapselit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe koon 2 kovissa valkoisissa liivatekapseleissa, joiden yläosaan on painettu mustalla musteella ”Cipla 5 mg”. Sinetöity pituus: 18,00 mm ± 0,30 mm.

#### Lenalidomide Cipla 10 mg kovat kapselit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe koon 0 kovissa sinivihreissä/vaaleankeltaisissa liivatekapseleissa, joiden yläosaan on painettu mustalla musteella ”Cipla 10 mg”. Sinetöity pituus: 21,70 mm ± 0,30 mm.

#### Lenalidomide Cipla 15 mg kovat kapselit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe koon 0 kovissa vaaleansinisissä/valkoisissa liivatekapseleissa, joiden yläosaan on painettu mustalla musteella ”Cipla 15 mg”. Sinetöity pituus: 21,70 mm ± 0,30 mm.

#### Lenalidomide Cipla 20 mg kovat kapselit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe koon 0 kovissa sinivihreissä/vaaleansinisissä liivatekapseleissa, joiden yläosaan on painettu mustalla musteella ”Cipla 20 mg”. Sinetöity pituus: 21,70 mm ± 0,30 mm.

#### Lenalidomide Cipla 25 mg kovat kapselit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe koon 0 kovissa valkoisissa liivatekapseleissa, joiden yläosaan on painettu mustalla musteella ”Cipla 25 mg”. Sinetöity pituus: 21,70 mm ± 0,30 mm.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### Multippeli myelooma

Lenalidomidi monoterapiana on tarkoitettu ylläpitohoidoksi aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

Lenalidomidi yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa tai bortetsomibin ja deksametasonin kanssa tai melfalaanin ja prednisonin kanssa (ks. kohta 4.2) on tarkoitettu sellaisten aiemmin hoitamattomien multippelien myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi.

Lenalidomidi deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten multippelien myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

#### Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidi rituksimabiiniin (CD20-vasta-aine) yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan (aste 1–3a).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Lenalidomidihoito tulee antaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annosta muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan (ks. kohta 4.4).

3. tai 4. asteen trombosytopeniaa, neutropeniaa tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidihoitoon, on suositeltavaa hoitaa annosta muuttamalla hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen.

Neutropenian yhteydessä on harkittava kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja siitä on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen normaaliin aikaan ja siitä on kulunut yli 12 tuntia, potilas ei saa ottaa annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

## Annostus

### Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

- Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen asti, jos potilas ei sovellu siirteeseen saajaksi

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 50 \times 10^9/l$ .

### *Suosittelut annos*

Suosittelu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21.

Suosittelu deksametasoniannos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Potilaat voivat jatkaa lenalidomidi- ja deksametasonihoitoa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

- *Annoksen pienentämisen vaiheet*

	Lenalidomidi <sup>a</sup>	Deksametasoni <sup>a</sup>
Aloitusannos	25 mg	40 mg
Annostaso -1	20 mg	20 mg
Annostaso -2	15 mg	12 mg
Annostaso -3	10 mg	8 mg
Annostaso -4	5 mg	4 mg
Annostaso -5	2,5 mg	Ei oleellinen

<sup>a</sup> Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

**Jos lenalidomidiannoksen on oltava 2,5 mg tai 7,5 mg, tulee käyttää jotakin muuta vaihtoehtoisia valmistetta.**

- *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee arvoon $< 25 \times 10^9/l$	Lopeta lenalidomidin anto hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi <sup>a</sup>
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Aloita anto seuraavassa hoitosyklissä seuraavaksi pienemmällä annostuksella

<sup>a</sup> Jos annosta rajoittavaa toksisuutta (*Dose Limiting Toxicity*, DLT) ilmenee hoitosyklin vuorokauden 15 jälkeen, lenalidomidin anto lopetetaan vähintään meneillään olevan 28 vuorokauden hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi.

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito

Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$ , kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoidoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoidoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoido
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa.

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

Hematologisen toksisuuden yhteydessä lenalidomidihoido voidaan aloittaa uudelleen seuraavaksi suuremmalla annostuksella (aloitusannokseen saakka), kun luuytimen toiminta on parantunut (ei hematologista toksisuutta vähintään 2 peräkkäisenä hoitosyklinä sekä absoluuttinen neutrofiilimäärä  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombosyyttimäärä  $\geq 100 \times 10^9/l$  uuden hoitosyklin alussa).

- Lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, minkä jälkeen lenalidomidi ja deksametasoni taudin etenemiseen asti, jos potilas ei sovellu siirteen saajaksi

*Aloitushoido: lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa*

Hoitoa lenalidomidilla yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 50 \times 10^9/l$ .

Suosittelut aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 21 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–14 yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa. Bortetsomibi tulee antaa ihonalaisena injektiona (1,3 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden) kaksi kertaa viikossa kunkin 21 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1, 4, 8 ja 11. Lisätiedot lenalidomidin kanssa annettavien lääkevalmisteiden annostuksesta, antoaikataulusta ja annosmuutoksista, ks. kohta 5.1 sekä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedot.

Suosittelu hoitosykliden määrä on enintään kahdeksan 21 vuorokauden hoitosykliä (hoidon aloitusvaiheen pituus enintään 24 viikkoa).

*Hoidon jatkovaihe: lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen saakka*

Jatka lenalidomidihoidoa annostuksella 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–21 yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Hoitoa tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

- *Annoksen pienentämismenetelmät*

	Lenalidomidi <sup>a</sup>
Aloitusannos	25 mg
Annostaso -1	20 mg
Annostaso -2	15 mg

Annostaso –3	10 mg
Annostaso –4	5 mg
Annostaso –5	2,5 mg

<sup>a</sup> Kaikkien valmisteiden annoksia voidaan pienentää itsenäisesti.

• *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

• *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet <sup>a</sup>
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$ , kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

• Lenalidomidi yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa ja sen jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 75 \times 10^9/l$ .

*Suosittelu annos*

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4. Potilaita, jotka saavat yhdistelmähoitoa 9 hoitosyklin ajan tai joiden yhdistelmähoito keskeytetään tätä ennen, koska he eivät

siedä hoitoa, hoidetaan lenalidomidimonoterapialla: 10 mg/vrk suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21, taudin etenemiseen asti.

• *Annoksen pienentämisvaiheet*

	Lenalidomidi	Melfalaani	Prednisoni
Aloitusannos	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annostaso -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annostaso -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annostaso -3	2,5 mg	Ei oleellinen	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, anna lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ja pidä lenalidomidiannos ennallaan.

• *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Jatka lenalidomidi- ja melfalaanihoitoa annostasolla -1
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2 tai -3) kerran vuorokaudessa.

• *Absoluuttinen neutrofilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofilimäärä	Suosittelut toimenpide <sup>a</sup>
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa.

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

• Ylläpitohoito lenalidomidilla potilaille, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron (ASCT)

Ylläpitohoito lenalidomidilla tulee aloittaa vasta, kun potilas on hematologisesti toipunut riittävästi autologisen kantasolusiirron jälkeen eikä hänellä ole todettu taudin etenemistä. Lenalidomidihoitoa ei

saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### *Suosittelut annos*

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta jatkuvasti (28 vuorokauden mittaisen toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28), kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. Kun ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia on annettu kolme hoitosykliä, voidaan siirtyä annokseen 15 mg/vrk suun kautta, jos potilas sietää suurempaa annosta.

#### • *Annoksen pienentämism vaiheet*

	Aloitusannos (10 mg)	Mahdollinen suurennettu annos (15 mg) <sup>a</sup>
Annostaso -1	5 mg	10 mg
Annostaso -2	5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)	5 mg
Annostaso -3	Ei oleellinen	5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)
	Pienin sallittu annos on 5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)	

<sup>a</sup> Kun ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia on annettu kolme hoitosykliä, voidaan siirtyä annokseen 15 mg/vrk suun kautta, jos potilas sietää suurempaa annosta.

#### • *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

#### • *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide <sup>a</sup>
Pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.



Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, mikäli absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 75 \times 10^9/l$  tai riippuen plasmajen luuydininfiltiraatiosta  $< 30 \times 10^9/l$ .

*Suosittelut annos*

Suosittelu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sitten 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4.

Lääkettä määrävien lääkärien on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan kunnon ja sairauden tilan mukaan.

• *Annoksen pienentämisvaiheet*

Aloitusannos	25 mg
Annostaso -1	15 mg
Annostaso -2	10 mg
Annostaso -3	5 mg

• *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2 tai 3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

• *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide <sup>a</sup>
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito

Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1, -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.
---------------------------------------	--

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

### Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on  $< 1 \times 10^9/l$  ja/tai trombosyyttimäärä on  $< 50 \times 10^9/l$ , elleivät ne johdu lymfooman luuydininfiltraatiosta.

### *Suosittelut annos*

Suosittelu aloitusannos on 20 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan. Rituksimabin suositeltu aloitusannos on  $375 \text{ mg/m}^2$  laskimoon viikoittain ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1.

#### • Annoksen pienentämismuutokset

Aloitusannos	20 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21
Annostaso -1	15 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21
Annostaso -2	10 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21
Annostaso -3	5 mg kerran vuorokaudessa 28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21

Annoksen muuttaminen rituksimabista johtuvan toksisuuden takia, ks. kyseisen valmisteeseen valmisteyhteenveto.

#### • Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tutki TVK vähintään 7 päivän välein
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka hoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tutki TVK vähintään 7 päivän välein.
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3). Älä pienennä annosta alle annostason -3.

• Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpite <sup>a</sup>
Pienenee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ vähintään 7 päivän ajaksi tai Pienenee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ ja potilaalla on kuumetta (ruumiinlämpö $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) tai Pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tutki TVK vähintään 7 päivän välein
Palaa arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $1,0 \times 10^9/l$ vähintään 7 päivän ajaksi tai kun määrä pienenee alle arvon $< 1,0 \times 10^9/l$ ja potilaalla on kuumetta (ruumiinlämpö $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) tai kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tutki TVK vähintään 7 päivän välein. Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3). Älä pienennä annosta alle annostason -3.

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostasolla ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF).

*Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)*

Kaikille potilaille on annettava tuumorilyysioireyhtymän estohoitoa (allopurinolia, rasburikaasia tai vastaavaa laitoskohtaisten suositusten mukaisesti) ja riittävästi nesteytystä (suun kautta) ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen viikon aikana tai pidempään, jos kliinisesti aiheellista.

Tuumorilyysioireyhtymän havaitsemiseksi potilaille on tehtävä kemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Jos potilaalla on laboratorioarvoihin perustuva tuumorilyysioireyhtymä tai 1. asteen kliininen tuumorilyysioireyhtymä, lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella tai annosta voidaan lääkärin harkinnan mukaan pienentää yhdellä annostasolla. Potilaalle on annettava voimakasta nesteytystä laskimoon ja asianmukaista, paikallisen käytännön mukaista hoitoa, kunnes elektrolyyttien poikkeavuudet on korjattu. Rasburikaasihoito saattaa olla tarpeen hyperurikemian lievittämiseksi. Potilas voidaan tarvittaessa ottaa sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan.

Jos potilaalla on 2.–4. asteen kliininen tuumorilyysioireyhtymä, lenalidomidihoito on keskeytettävä ja potilaalle tehtävä kemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle on annettava voimakasta nesteytystä laskimoon ja asianmukaista, paikallisen käytännön mukaista hoitoa, kunnes elektrolyyttien poikkeavuudet on korjattu. Rasburikaasihoitoa voidaan antaa ja potilas ottaa tarvittaessa sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan. Kun tuumorilyysioireyhtymä on lievittynyt asteeseen 0, lenalidomidihoitoa voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.4).

*Tumour flare -reaktio (TFR)*

Jos potilaalla on 1. tai 2. asteen tumour flare -reaktio, lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa hoitoa keskeyttämättä tai annosta muuttamatta lääkärin harkinnan mukaan. Tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), tilapäistä kortikosteroidihoitoa ja/tai huumaavia kipulääkkeitä voidaan antaa lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on 3. tai 4. asteen tumour flare -reaktio, lenalidomidihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava hoitoa tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai huumaavilla kipulääkkeillä. Kun tumour flare -reaktio on lievittynyt  $\leq 1$ . asteeseen, lenalidomidihoitoa jatketaan samalla annoksella jäljellä olevan hoitosyklin ajan. Potilaan oireita voidaan hoitaa 1. ja 2. asteen tumour flare -reaktion hoito-ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.4).

## Kaikki käyttöaiheet

Jos potilaalla on muu 3. tai 4. asteen toksisuus, jonka katsotaan liittyvän lenalidomidiin, hoito on lopetettava ja aloitettava uudelleen lääkärin harkinnan mukaan seuraavaksi pienemmällä annostasolla vasta sen jälkeen, kun toksisuus on korjautunut  $\leq 2$ . asteeseen.

Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava, jos potilaalle ilmaantuu 2. tai 3. asteen ihottuma. Lenalidomidihoidon lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeema, anafylaktinen reaktio, 4. asteen ihottuma, eksfoliatiivinen tai rakkulainen ihottuma tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista lääkereaktiota (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

## Erityisryhmät

### *Pediatriset potilaat*

Lenalidomidia ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.1).

### *Iäkkäät*

Tällä hetkellä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.2. Lenalidomidia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 91-vuotiaille multipplel myeloomaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1).

Koska munuaisten vajaatoimintaa esiintyy todennäköisemmin iäkkäillä potilailla, annos tulee valita harkiten ja munuaistoiminnan seuranta on suositeltavaa.

### *Äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi*

Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavat vähintään 75-vuotiaat potilaat pitää tutkia huolellisesti ennen hoidon harkitsemista (ks. kohta 4.4).

Lenalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa saavien yli 75-vuotiaiden potilaiden deksametasonihoidon aloitusannos on 20 mg vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Annosta ei ole tarpeen säätää yli 75-vuotiaille potilaille, jotka saavat lenalidomidia yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

Vähintään 75-vuotiailla lenalidomidihoidon saavilla potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma, esiintyi enemmän vakavia haittavaikutuksia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

Yli 75-vuotiaat äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavat potilaat sietivät lenalidomidin yhdistelmähoidon huonommin kuin nuoremmat potilaat. Nämä potilaat keskeyttivät hoidon alle 75-vuotiaita potilaita useammin, koska eivät sietäneet hoitoa (3. tai 4. asteen haittapahtumat ja vakavat haittapahtumat).

### *Multipplel myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa*

Multipplel myeloomaa sairastavien, vähintään 65-vuotiaiden potilaiden prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi lenalidomidia ja deksametasonia tai lumelääkettä ja deksametasonia saaneissa ryhmissä. Turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta vanhempien potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

### *Folikulaarinen lymfooma*

Folikulaarisen lymfooman hoitoon lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmää saaneilla potilailla haittatapahtumien kokonaismäärä on samaa luokkaa 65 vuotta täyttäneillä ja alle 65-vuotiailla potilailla. Tehossa ei havaittu yleisiä eroja näiden kahden ikäryhmän välillä.

### Munuaisten vajaatoiminta

Lenalidomidi erittyy pääasiallisesti munuaisten kautta. Vaikeampiasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saattavat sietää hoidon huonommin (ks. kohta 4.4). Annos tulee valita harkiten, ja munuaistoiminnan seuranta on suositeltavaa.

Lievää munuaisten vajaatoimintaa ja folikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan hoidon alussa ja koko hoidon ajan seuraavia annosmuutoksia.

Loppuvaiheen munuaissairaudesta (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysihoitoa vaativa) ei ole vaiheen III kliinisistä tutkimuksista kokemusta.

### *Multipple myelooma*

<b>Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)</b>	<b>Annosmuutos</b>
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ( $30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa <sup>1</sup>
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa <sup>2</sup> 15 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.

<sup>1</sup> Annosta voidaan suurentaa 15 mg:aan kerran vuorokaudessa kahden hoitosyklin jälkeen, jos potilas ei saa hoitovastetta ja sietää hoidon.

<sup>2</sup> Maissa, joissa 7,5 mg:n kapseli on saatavissa.

Lenalidomidihoidon aloittamisen jälkeisten annosmuutosten munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen sietokykyyn kuten yllä on selostettu.

### *Folikulaarinen lymfooma*

<b>Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)</b>	<b>Annosmuutos</b> (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ( $30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa <sup>1,2</sup>
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Tietoja ei ole saatavilla <sup>3</sup>
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	Tietoja ei ole saatavilla <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Annosta voidaan suurentaa 15 mg:aan kerran vuorokaudessa kahden hoitosyklin jälkeen, jos potilas sietää hoidon.

<sup>2</sup> Jos potilaan aloitusannos on 10 mg ja annosta pienennetään 3. tai 4. asteen neutropenian tai trombositopenian tai muun 3. tai 4. asteen toksisuuden vuoksi, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidiin, annosta ei pidä pienentää alle annostason 5 mg joka toinen päivä tai 2,5 mg kerran vuorokaudessa.

<sup>3</sup> Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai ESRD.

Lenalidomidihoidon aloittamisen jälkeisten annosmuutosten munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen sietokykyyn kuten yllä on selostettu.

### Maksan vajaatoiminta

Lenalidomidia ei ole varsinaisesti tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä erityisiä annossuosituksia ole.

### Antotapa

Suun kautta.

Lenalidomidikapselit otetaan suun kautta suunnilleen samaan kellonaikaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella. Kapselit on nieltävä kokonaisina mieluiten veden kanssa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

On suositeltavaa, että kapselia läpipainopakkauksesta poistettaessa painetaan vain kapselin toisesta päästä sen deformatiivisen tai rikkoutumisen riskin vähentämiseksi.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaana olevat naiset
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Kun lenalidomidia annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedot on luettava ennen hoidon aloittamista.**

### Raskautta koskeva varoitus

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikeita, hengenvaarallisia syntymävaurioita. Lenalidomidi aiheutti apinoissa epämuodostumia, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Jos lenalidomidia käytetään raskauden aikana, lenalidomidilla on odotettavasti teratogeeninen vaikutus ihmisiin.

Kaikkien potilaiden on täytettävä raskaudenehkäisyohjelman ehdot, ellei ole luotettavaa näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi.

### Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

Naispotilaan tai miespotilaan naispuolisen kumppanin katsotaan voivan tulla raskaaksi, ellei hän täytä vähintään yhtä seuraavista kriteereistä:

- ikä  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  vuoden (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut • aiemmin suoritettu bilateraalin salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

### Neuvonta

Lenalidomidi on vasta-aiheinen naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki seuraavat kriteerit täyty:

- hän ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- hän ymmärtää keskeytyksettä vähintään neljä viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään neljä viikkoa hoidon päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti lenalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy vähintään neljän viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä lenalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

Lenalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkeaineen käytön lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien lenalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettavissa oleva teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys hoidon aikana ja vähintään 7 vuorokauden ajan annon keskeyttämisen ja/tai hoidon lopettamisen jälkeen, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen kanssa tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (siitäkin huolimatta, että miehelle on tehty vasektomia)
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi lenalidomidihoidon aikana tai pian lenalidomidihoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle ja siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

Lääkkeen määräävän lääkärin on varmistettava niiden naisten osalta, jotka voivat tulla raskaaksi, että:

- potilas täyttää raskaudenehkäisyohjelman asettamat vaatimukset ja varmistaa hänen ymmärtävän asian riittävästi
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

### Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää vähintään neljä viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa lenalidomidihoidon

jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotaun aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidättäytymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas ei aiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle terveydenhuollon ammattilaiselle ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (*Intrauterine System, IUS*)
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasektomialla steriloidun miespuolisen kumppanin kanssa; vasektomia on vahvistettava kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
- ovulaation estävät pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (eli desogestreeli).

Lenalidomidia yhdistelmähoitona käyttävien multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden, ja vähemmässä määrin lenalidomidia monoterapiana käyttävien multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä. Laskimotromboembolia on mahdollinen 4–6 viikkoa suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

Implantteihin ja levonorgestreeliä vapauttaviin kohdunsisäisiin ehkäisimiin liittyy lisääntynyt infektiovaara paikalleen asetuksen yhteydessä sekä epäsäännöllinen emätinverenvuoto. Antibioottiprofylaksiaa tulee harkita erityisesti neutropeniaa sairastavilla potilailla.

Kuparia vapauttavia kohdunsisäisiä ehkäisimiä ei yleisesti suositella paikoilleen asettamisen yhteydessä esiintyvän mahdollisen infektiovaaran ja kuukautisverenvuodon vuoksi, mikä saattaa aiheuttaa haittaa neutropeniaa tai trombosytopeniaa sairastaville potilaille.

### Raskaustesti

Paikallisen käytännön mukaisesti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä lääketieteellisesti valvottuja raskaustestejä 25 mIU/ml:n vähimmäisherkkyydellä seuraavien ohjeiden mukaan. Tämä vaatimus koskee myös naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sitoutuneet täydelliseen ja jatkuvaan pidättäytymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Lenalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä.

### Ennen hoidon aloittamista

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on tehtävä neuvonnan aikana lenalidomidin määräämisen yhteydessä tai lääkettä määräävän lääkärin vastaanottokäyntiä edeltävän kolmen vuorokauden aikana, kun potilas on käyttänyt luotettavaa raskaudentehkävyyttä vähintään neljä viikkoa. Testin on vahvistettava, että potilas ei ole raskaana aloittaessaan lenalidomidihoidon.

### Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava vähintään neljän viikon välein, mukaan lukien vähintään neljä viikkoa hoidon päättämisen jälkeen lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu. Nämä raskaustestit on tehtävä sinä päivänä, jolloin potilas käy lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla tai tätä edeltävän kolmen vuorokauden aikana.



## Lisävaroitimet

Potilaita on neuvottava, ettei tätä lääkevalmistetta saa koskaan antaa toiselle henkilölle ja että käyttämättömät kapselit on palautettava apteekkiin hävitettäväksi hoidon päätyttyä.

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä lenalidomidihoidon päättymistä seuraavien 7 vuorokauden aikana.

Terveydenhuoltohenkilöstön ja potilasta hoitavien henkilöiden on käytettävä kertakäyttöisiä käsiaineitä käsitellessään läpipainopakkausta tai kapselia.

Raskaana olevat tai raskautta epäilevät naiset eivät saa käsitellä läpipainopakkausta eivätkä kapselia (ks. kohta 6.6).

## Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämistä ja toimittamista koskevat rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia lenalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista lenalidomidille. Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava mies- ja naispotilaille odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskauden ehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskauden ehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti on otettu käyttöön kansallinen kontrolloitava jakelujärjestelmä. Kontrolloitavaan jakelujärjestelmään kuuluu potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käyttö lääkkeen määräämistä varten ja/tai jakelun kontrollimenetelmät ja käyttöaiheeseen liittyvien yksityiskohtaisten tietojen keruu hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavan käytön huolellista tarkkailua varten kansallisella alueella. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, lenalidomidi tulee toimittaa seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annosteluohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

## Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

### *Pulmonaalihypertensio*

Pulmonaalihypertensiotapauksia (mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu lenalidomidihoidon saaneilla potilailla. Potilaat on tutkittava kardiopulmonaarisairauksien merkkien ja oireiden varalta ennen lenalidomidihoidon aloittamista ja sen aikana.

### *Sydäninfarkti*

Sydäninfarktia on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, ja ensimmäisten 12 kuukauden aikana yhdistelmähoitossa deksametasonin kanssa. Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, tulee tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

### *Laskimo- ja valtimotromboemboliset tapahtumat*

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboemolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemolian) lisääntynyt riski.

Laskimotromboemboolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

Multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyi pienempi laskimotromboemboolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemboolian) riski kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla valtimotromboemboolian (pääasiassa sydäninfarktin ja aivoverisuonitapahtuman) lisääntynyt riski. Valtimotromboemboolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Valtimotromboemboolian riski oli pienempi multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidimonoterapiaa, kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla.

Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, tulee tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu tromboemboolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee käyttää varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Yli 12 g/dl:n hemoglobiinipitoisuuden tulisi johtaa erytropoieettisten aineiden antamisen keskeyttämiseen.

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan tromboemboolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta. Profylaktisia antitromboottisia valmisteita tulisi suositella erityisesti potilaille, joilla on tromboosin riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee mitä tahansa tromboemboolisia tapahtumia, hoito täytyy keskeyttää ja standardihoito verenohennuslääkkeillä on aloitettava. Kun potilaan tila on saatu vakaaksi antikoagulanttihoitolla ja kaikki tromboembooliseen tapahtumaan liittyvät komplikaatiot on hoidettu, voidaan lenalidomidihoitoa jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan tulee jatkaa antikoagulanttihoitoa lenalidomidihoitoa saadessaan.

### Neutropenia ja trombositopenia

Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombositopenia. Sytopenioita tulee seurata määrittämällä täydellinen verenkuva, valkosolujen erittelylaskenta, trombositotilaskenta ja hemoglobiini mukaan lukien, sekä hematokriitti ennen hoidon alkua, joka viikko lenalidomidihoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita on seurattava viikoittain hoitosyklin 1 (28 vuorokautta) ensimmäisten 3 viikon ajan, 2 viikon välein hoitosykleissä 2–4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Annostelun keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

Neutropenian ilmaantuessa lääkärin tulee harkita kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi kuumejaksoista.

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita, petekiat ja nenäverenvuoto mukaan lukien, erityisesti jos potilas saa samanaikaisesti verenvuotojen todennäköisyyttä lisääviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.8 Verenvuotohäiriöt).

Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja ylläpitohoitona lenalidomidia

Tutkimuksessa CALGB 100104 haittavaikutuksia raportoitiin suuriannoksisen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron (HDM/ASCT) jälkeen sekä ylläpitohoitovaheessa. Toisessa analyysissä havaittiin tapahtumia, jotka ilmenivät ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen. Tutkimuksessa IFM 200502 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpitohoitovaheessa.

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa sairastavilla autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla, havaittiin 4. asteen neutropeniaa useammin lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä kuin lumelääkettä ylläpitohoitona saaneessa ryhmässä (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidihoidon keskeyttämiseen johtavia, hoidosta aiheutuvia neutropeniahaittavaikutuksia ilmoitettiin 2,2 %:lla potilaista tutkimuksessa CALGB 100104 ja 2,4 %:lla potilaista tutkimuksessa IFM 2005-02. Kummassakin tutkimuksessa ilmoitettiin 4. asteen kuumeista neutropeniaa saman verran sekä lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti kuumejaksoista, sillä ne voivat edellyttää hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron, havaittiin 3. ja 4. asteen trombositopeniaa enemmän lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä kuin lumelääkettä saaneessa tutkimusryhmässä (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 200502). Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita, petekiat ja nenäverenvuoto mukaan lukien, erityisesti jos potilas saa samanaikaisesti verenvuotojen todennäköisyyttä lisääviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.8 Verenvuotohäiriöt).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiiniin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi

SWOG S0777 -tutkimuksessa 4. asteen neutropenian havaittu esiintyvyys oli pienempi lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibiiniin ja deksametasonin kanssa saavien ryhmässä (RVd-ryhmä) verrattuna verrokkiryhmään (Rd-ryhmä) (2,7 % vs. 5,9 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa raportoitiin samankaltaisilla esiintyvyyksillä RVd- ja Rd-ryhmissä (0,0 % vs. 0,4 %). Potilaita tulee kehoittaa ilmoittamaan välittömästi kuumejaksoista; hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

3. tai 4. asteen trombositopenian havaittu esiintyvyys oli suurempi RVd-ryhmässä verrattuna Rdryhmään (17,2 % vs. 9,4 %).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneessa tutkimusryhmässä havaittiin vähemmän 4. asteen neutropeniaa kuin verrokkiryhmässä (8,5 % Rd-hoidossa [jatkuva hoito] ja Rd18-hoidossa [hoito 18 neljän viikon hoitosyklin ajan] ja 15 % melfalaani/prednisoni/ta lidomidiryhmässä, ks. kohta 4.8). 4. asteen kuumeisten neutropeniajaksojen esiintyvyys oli verrannollinen niiden esiintyvyyteen verrokkiryhmässä (0,6 % lenalidomidi/deksametasonihoitoa saaneiden potilaiden Rd- ja Rd18-hoidossa ja 0,7 % melfalaani/prednisoni/ta lidomidiryhmässä, ks. kohta 4.8).

Rd- ja Rd18-tutkimusryhmissä havaittiin vähemmän 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa kuin verrokkiryhmässä (8,1 % vs. 11,1 %).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön liittyi suurentunut 4. asteen neutropenian ilmaantuvuus (34,1 % melfalaania/prednisonia/lenalidomidia ja sen jälkeen pelkkää lenalidomidia saaneessa tutkimusryhmässä [MPR+R] sekä melfalaania/prednisonia/lenalidomidia ja sen jälkeen lumelääkettä saaneessa tutkimusryhmässä [MPR+p] verrattuna 7,8 %:iin MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8). 4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (1,7 % MPR+R/MPR+p-hoitoa saaneilla ja 0,0 % MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmään liittyi multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla suurentunut 3. asteen ja 4. asteen trombosytopenian ilmaantuvuus (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoitoa saaneilla ja 13,7 % MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

- Multippleli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Multippleliä myeloomaa sairastavilla, vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyi 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (5,1 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista; ks. kohta 4.8). 4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (0,6 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista; ks. kohta 4.8).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyi multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen trombosytopenian suurentunut ilmaantuvuus (9,9 %:lla 3. asteen trombosytopeniaa ja 1,4 %:lla 4. asteen trombosytopeniaa lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombosytopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombosytopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista; ks. kohta 4.8).

- Myelodysplastiset oireyhtymät

Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavien potilaiden lenalidomidihoidon liittyi 3. ja 4. asteen neutropenian ja trombosytopenian suurempi esiintyvyys lumelääkettä saaviin potilaisiin verrattuna (ks. kohta 4.8).

- Manttelisolulymfooma

Manttelisolulymfoomapotilaiden lenalidomidihoidon liittyi suurempi 3. ja 4. asteen neutropenian esiintyvyys verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (ks. kohta 4.8).

- Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille annettavaan lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon liittyi suurempi asteen 3 tai 4 neutropenian ilmaantuvuus kuin lumelääke/rituksimabiryhmän potilailla. Kuumeista neutropeniaa ja asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa havaittiin useammin lenalidomidi/rituksimabiryhmässä (ks. kohta 4.8).

### Kilpirauhassairaudet

Kilpirauhasen vajaatoiminta- ja liikatoimintatapauksia on raportoitu. Kilpirauhasen toimintaan vaikuttavien samanaikaisten sairauksien saamista optimaaliseen hoitotasapainoon suositellaan ennen hoidon aloittamista. Kilpirauhasen toiminnan seuranta suositellaan hoitoa aloitettaessa ja hoidon aikana.

### Perifeerinen neuropatia

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia, jonka tiedetään aiheuttavan vaikeaa perifeeristä neuropatiaa. Perifeerisen neuropatian esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu lenalidomidin käytössä yhdistelmänä deksametasonin tai melfalaanin ja prednisonin kanssa tai monoterapiana tai lenalidomidin käytössä äskettäin diagnosoidun multipppelin myelooman pitkäaikaishoitoon.

Lenalidomidin käyttö yhdistelmänä laskimonsisäisen bortetsomibin ja deksametasonin kanssa multipplellä myeloomaa sairastaville potilaille on yhdistetty perifeerisen neuropatian suurentuneeseen esiintyvyyteen. Esiintyvyys oli pienempi, kun bortetsomibia annettiin ihonalaisesti. Ks. lisätietoja kohdasta 4.8 ja bortetsomibin valmisteyhteenvedosta.

### Tumour flare -reaktio (TFR) ja tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Koska lenalidomidilla on antineoplastisia ominaisuuksia, tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymää (TLS) ja tumour flare -reaktiota (TFR) on havaittu yleisesti kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla ja melko harvoin lymfoomapotilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon. Lenalidomidihoidon aikana on raportoitu TLS:stä aiheutuneita kuolemantapauksia. TLS:n ja TFR:n vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoidon aloittaminen on aloitettava varoen. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, erityisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annosta suurennettaessa, ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava. Lenalidomidihoidon saaneilla multipplellä myeloomaa sairastavilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää harvinaisina tapauksina.

- Follikulaarinen lymfooma

Huolellista seuranta ja arviointia TFR:n varalta suositellaan. TFR saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Potilailla, joille ilmaantui 1. tai 2. asteen TFR, TFR-oireita hoidettiin kortikosteroideilla, tulehduskipulääkkeillä ja/tai huumaavilla kipulääkkeillä. Päätös TFR:n hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen arvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Huolellista seuranta ja arviointia TLS:n varalta suositellaan. Potilaiden on oltava hyvin nesteytettyjä ja saatava TLS:n estohoitoa. Lisäksi potilaille on tehtävä kemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain ensimmäisen hoitosyklin aikana tai pidempään, kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Kasvaintaakka

- Manttelisolulymfooma

Lenalidomidia ei suositella sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on suuri kasvaintaakka, jos muita hoitovaihtoehtoja on saatavana.

### Varhainen kuolema

Tutkimuksessa MCL-002 varhaiset (20 viikon kuluessa tapahtuneet) kuolemat lisääntyivät kaiken kaikkiaan selvästi. Varhaisen kuoleman riski oli lisääntynyt, jos potilaalla oli lähtötilanteessa suuri kasvaintaakka. Varhaisia kuolemia oli lenalidomidiryhmässä 16/81 (20 %) ja verrokkiryhmässä 2/28 (7 %). Vastaavat luvut 52 viikon kuluessa olivat 32/81 (40 %) ja 6/28 (21 %). Ks. kohta 5.1.

## *Haittatapahtumat*

Tutkimuksessa MCL-002 niillä potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, hoito lopetettiin hoitosyklin 1 aikana lenalidomidiryhmässä 11 potilaalla kaikkiaan 81 potilaasta (14 %) ja verrokkiryhmässä 1 potilaalla kaikkiaan 28 potilaasta (4 %). Lenalidomidiryhmässä pääasiallinen syy hoidon lopettamiseen hoitosyklissä 1, jos potilaalla oli suuri kasvaintaakka, oli haittatapahtumat (7/11 [64 %]).

Potilaita, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää sen vuoksi tarkkailla huolellisesti haittavaikutusten (ks. kohta 4.8), mukaan lukien tumour flare -reaktion liittyvien oireiden, havaitsemiseksi.

Annosmuutokset tumour flare -reaktion yhteydessä, ks. kohta 4.2. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan  $\geq 5$  cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan  $\geq 3$  cm:n leesiota.

### *Tumour flare -reaktio (TFR)*

- Manttelisolulymfooma

Tumour flare -reaktiota (TFR) suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulymfoomaa osoittava MIPI-indeksi (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat lähtötilanteessa kookkaita (vähintään yksi leesio, jonka suurin halkaisija on  $\geq 7$  cm), saattaa olla TFR:n riski. TFR saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Tutkimusten MCL-002 ja MCL-001 potilaille, joilla esiintyi syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä 1. tai 2. asteen pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

### *Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot*

Lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määrääjän on kehotettava potilaita tarkkailemaan näiden reaktioiden merkkejä ja oireita, ja potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita, eksfoliativista tai suurirakkulaista ihottumaa ilmenee tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi. Lenalidomidin käytön keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muissa ihoreaktioissa vaikeusasteesta riippuen. Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu kirjallisuudessa. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

### *Laktoosi-intoleranssi*

Lenalidomidikapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosiintoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainien (*second primary malignancies*, SPM) lisääntymistä aikaisemmin lenalidomidi/deksametasonihoitoa saaneilla myeloomaa sairastavilla potilailla (3,98/100 henkilövuotta) verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (1,38/100 henkilövuotta). Eeivasiiviset uudet primaarikasvaimet koostuvat ihon tyvisolu- tai okasolusyövistä. Useimmat invasiivisista uusista primaarikasvaimista olivat kiinteitä tuumoreita.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainien (AML- ja MDStapausten) 4,9-kertaista lisääntymistä, jos potilas sai lenalidomidia yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa taudin etenemiseen saakka (1,75/100 henkilövuotta) verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön (0,36/100 henkilövuotta).

Potilailla, jotka saivat lenalidomidia (9 sykliä) yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa, havaittiin uusien kiinteiden primaarikasvainien ilmaantumisen 2,12-kertaista lisääntymistä (1,57/100 henkilövuotta) verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön (0,74/100 henkilövuotta).

Potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen saakka tai 18 kuukauden ajan, uusien hematologisten primaarikasvainien esiintyvyys (0,16/100 henkilövuotta) ei suurentunut verrattuna talidomidin käyttöön yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa (0,79/100 henkilövuotta).

Uusien kiinteiden primaarikasvainien 1,3-kertaista lisääntymistä havaittiin potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen saakka tai 18 kuukauden ajan (1,58/100 henkilövuotta) verrattuna talidomidin käyttöön yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa (1,19/100 henkilövuotta).

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, uusien hematologisten primaarikasvainien ilmaantuvuus oli 0,00–0,16/100 henkilövuotta ja uusien kiinteiden primaarikasvainien ilmaantuvuus 0,21–1,04/100 henkilövuotta.

Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainien lisääntynyt riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikka tätä riskiä ei ole vielä täysin määritelty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä lenalidomidia tällaisessa tilanteessa.

Hematologisten maligniteettien, erityisesti AML:n, MDS:n ja B-solujen maligniteettien (mm. Hodgkinin lymfooma), ilmaantuvuus oli 1,31/100 henkilövuotta lenalidomidiryhmissä ja 0,58/100 henkilövuotta lumelääkeryhmissä (1,02/100 henkilövuotta potilailla, jotka saivat lenalidomidia autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen ja 0,60/100 henkilövuotta potilailla, jotka eivät saaneet lenalidomidia autologisen kantasolusiirron jälkeen). Uusien kiinteiden primaarikasvainien ilmaantuvuus oli lenalidomidiryhmissä 1,36/100 henkilövuotta ja lumelääkeryhmissä 1,05/100 henkilövuotta (1,26/100 henkilövuotta potilailla, jotka saivat lenalidomidia autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen ja 0,60/100 henkilövuotta potilailla, jotka eivät saaneet lenalidomidia autologisen kantasolusiirron jälkeen).

Uusien hematologisten primaarikasvainien esiintymisen riski on otettava huomioon ennen lenalidomidihoidon aloittamista joko yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksisen melfalaanin hoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen. Lääkärien on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa uusien primaarikasvaintapausten havaitsemiseksi ja aloitettava asianmukainen hoito.

Pienen ja keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi (AML)

• Karyotyyppi

Lähtötilanteen muuttajat, mukaan lukien kompleksinen sytogenetiikka, liittyvät taudin etenemiseen AML:ksi, jos potilas on riippuvainen verensiirroista ja hänellä on deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus. Pienen ja keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisia oireyhtymiä koskevien kahden kliinisen lenalidomiditutkimuksen yhdistetyssä analyysissä potilailla, joilla oli kompleksinen sytogenetiikka, oli suurimmaksi arvioitu 2 vuoden kumulatiivinen riski, että tauti eteni AML:ksi (38,6 %). Jos potilaalla oli yksittäinen deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus, taudin arvioitu 2 vuoden etenemisluku AML:ksi oli 13,8 % verrattuna 17,3 %:iin potilailla, joilla oli deleetio (5q) ja lisäksi yksi sytogeneettinen poikkeavuus.

Sen vuoksi lenalidomidin hyöty-riskisuhdetta ei tiedetä, kun MDS:ään liittyy deleetio (5q) ja kompleksinen sytogenetiikka.

• TP53-status

TP53-mutaatiota esiintyy 20–25 %:lla pienemmän riskin MDS Del 5q -potilaista ja siihen liittyy suurempi etenemisriski akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi (AML). Kliinisen tutkimuksen *post-hoc*analyysissä lenalidomidin käytöstä pienen tai keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon (MDS-004) taudin arvioitu 2 vuoden etenemisluku AML:ksi oli 27,5 %, jos potilas oli IHC-p53-positiivinen (tuman voimakkaan värjäytymisen raja-arvo 1 %, kun käytetään p53proteiinin immunohistokemiallista analyysia TP53-mutaatiostatuksen sijaan), ja 3,6 %, jos potilas oli IHC-p53-negatiivinen ( $p = 0,0038$ ) (ks. kohta 4.8).

Eteneminen manttelisolulymfoomaan liittyviksi muiksi syöviksi

Manttelisolulymfoomaan liittyviä tunnistettuja riskejä ovat akuutti myeloinen leukemia, Bsolusyövät ja ei-melanoomatyypiset ihosyövät (NMSC).

Uudet primaarikasvaimet follikulaarisessa lymfoomassa

Relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa koskevassa tutkimuksessa, johon osallistui follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita, uusien primaarikasvainten riskin ei havaittu lisääntyvän lenalidomidi/rituksimabiryhmässä verrattuna lumelääke/rituksimabiryhmään. Uusien hematologisten primaarikasvainten ilmaantuvuus AMLtapauksina oli 0,29/100 henkilövuotta lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja 0,29/100 henkilövuotta lumelääke/rituksimabiryhmässä. Uusien hematologisten ja kiinteiden primaarikasvainten (pois lukien ei-melanoomatyypiset ihosyövät) ilmaantuvuus oli 0,87/100 henkilövuotta lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja 1,17/100 henkilövuotta lumelääke/rituksimabiryhmässä seurantaajan mediaanin ollessa 30,59 kuukautta (vaihteluväli 0,6–50,9 kuukautta).

Ei-melanoomatyypiset ihosyövät, joihin kuuluvat ihon okasolusyövät ja tyvisolusyövät, ovat tunnistettuja riskejä.

Lääkärien tulee seurata potilaita uusien primaarikasvainten syntymisen varalta. Lenalidomidihoidon harkittaessa on huomioitava sekä lenalidomidin mahdollinen hyöty että uusien primaarikasvainten riski.



## Maksahäiriöt

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmähoidossa (akuutti maksan vajaatoiminta, toksinen hepatiitti, sytolyytinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyytinen/kolestaattinen hepatiitti). Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonnut maksaentsyymiarvot lähtötilanteessa ja mahdollisesti antibioottihoito saattavat olla riskitekijöitä.

Maksan toimintakokeiden poikkeavia tuloksia raportoitiin yleisesti ja ne olivat tavallisesti oireettomia ja korjautuivat, kun lääkkeen anto keskeytettiin. Kun toimintakoearvot ovat palautuneet lähtötilanteeseen, voidaan harkita hoitoa pienemmällä annoksella.

Lenalidomidi erittyy munuaisten kautta. On tärkeää säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta sellaisten pitoisuuksien välttämiseksi plasmassa, jotka voivat lisätä hematologisten haittavaikutusten yleistymisriskiä tai maksatoksisuuden riskiä. Maksan toiminnan seuraamista suositellaan erityisesti silloin, kun potilaalla on aikaisemmin ollut tai on samanaikaisesti virusperäinen maksan infektio tai kun lenalidomidia annetaan yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän maksan toimintahäiriöitä.

## Infektio, johon liittyy tai ei liity neutropeniaa

Multipplel myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, keuhkokuume mukaan lukien. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa havaittiin enemmän infektioita kuin MPT-hoidossa lenalidomidia ylläpitohoitona saaneilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron. Vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyi neutropeniaan liittyviä  $\geq 3$ . asteen infektioita. Potilaita, joilla tiedetään olevan infektioiden riskitekijöitä, pitää tarkkailla huolellisesti. Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti ensimmäisten infektio-oireiden (esim. yskä tai kuume) ilmaantuessa, sillä hoidon varhaisella aloittamisella voidaan vähentää infektion vaikeusastetta.

## Virusten uudelleen aktivoituminen

Virusten uudelleen aktivoitumista on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, mukaan lukien vakavia tapauksia, joissa vyöruusu tai hepatiitti B -virus (HBV) on aktivoitunut uudelleen.

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

Vyöruusun uudelleen aktivoituminen on osassa tapauksista johtanut disseminoituneeseen vyöruusuun, vyöruusun aiheuttamaan meningiittiin tai silmänseudun vyöruusuun, joka on vaatinut lenalidomidihoidon väliaikaisen keskeyttämisen tai kokonaan lopettamisen ja asianmukaista viruslääkehoitoa.

Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista on harvinaisissa tapauksissa raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion. Osa näistä tapauksista on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan, joka on vaatinut lenalidomidihoidon lopettamisen ja asianmukaista viruslääkehoitoa. Hepatiitti B -virusstatus tulee määrittää ennen lenalidomidihoidon aloittamista. HBV-positiivisille potilaille suositellaan konsultaatiota hepatiitti B:n hoitoon perehtyneen lääkärin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, kun lenalidomidia käytetään potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion, mukaan lukien potilaille, jotka ovat anti-HBc-positiivisia mutta HbsAg-negatiivisia. Näitä potilaita tulee koko hoidon ajan seurata huolellisesti aktiivisen HBV-infektion löydösten ja oireiden varalta.

## Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Lenalidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia (PML), joista osa on johtanut kuolemaan. PML:ää on ilmoitettu useiden kuukausien tai usean vuoden kuluttua lenalidomidihoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksia on yleensä ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti deksametasonia tai jotka ovat saaneet aiemmin jotakin muuta immunosuppressiivista solunsalpaajahoitoa. Lääkäreiden on seurattava potilaita säännöllisesti ja otettava PML huomioon tehdessään erotusdiagnoosia potilaille, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai löydöksiä. Lisäksi potilaita on neuvottava kertomaan kumppanille tai hoitajille hoidosta, sillä nämä saattavat huomata oireita, joista potilas ei itse ole tietoinen.

PML:n selvittämisen on perustuttava neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä aivo-selkäydinnesteanalyysiin, jossa JC-viruksen DNA:ta etsitään polymeerasiketjureaktiolla (PCR), tai aivobiopsiaan, jossa testataan JC-virus. PML:ää ei voida sulkea pois, vaikka JC-virusta ei löytyisi polymeerasiketjureaktiolla. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoisia diagnoosia ei voida vahvistaa.

Jos PML:ää epäillään, hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML diagnosoidaan, lenalidomidinhoito on lopetettava pysyvästi.

## Äskettäin diagnosoitua multipelmaa myeloomaa sairastavat potilaat

Kyvyttömyys sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa (3. tai 4. asteen haittatapahtumat, vakavat haittatapahtumat, hoidon keskeyttäminen) oli yleisempää potilailla, joiden ikä oli > 75 vuotta, ISS-vaihe III, ECOG-suorituskykyasteet  $\geq 2$  tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min. Potilaan kyky sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa on arvioitava huolellisesti, missä on otettava huomioon potilaan ikä, ISS-vaihe III, ECOG-suorituskykyasteet  $\geq 2$  tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

## Kaihi

Kaihin esiintyvyyden on ilmoitettu lisääntyneen lenalidomidia yhdistelmänä deksametasonin kanssa saaneilla potilailla, erityisesti pitkäaikaiskäytössä. Näkökyvyn säännöllistä seurantaa suositellaan.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Erytropoieettisia lääkkeitä tai muita tromboosiriskiä suurentavia lääkkeitä, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee antaa varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaville multipelmaa myeloomaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Lenalidomidi ei ole entsyymien indusoija. Ihmisen maksasoluilla suoritettussa *in vitro* -tutkimuksessa tutkitut lenalidomidin eri pitoisuudet eivät indusoineet entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4/5. Sen vuoksi lääkevalmisteiden, mukaan lukien hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, tehon heikkenemiseen johtavaa induktiota ei oleteta esiintyvän, jos lenalidomidia annetaan yksin. Deksametasonin tiedetään kuitenkin olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4-entsyymien indusoija, ja se vaikuttaa todennäköisesti myös muihin entsyymeihin ja kuljettajiin. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehon heikkenemistä hoidon aikana ei voida sulkea pois. Raskauden ehkäisystä on huolehdittava luotettavien menetelmin (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

## Varfariini

Useiden 10 mg:n lenalidomidiannosten samanaikaisella antamisella ei ollut vaikutusta R- ja Svarfariinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan. Varfariinin 25 mg:n kerta-annoksen samanaikaisella antamisella ei ollut vaikutusta lenalidomidin farmakokinetiikkaan. Yhteisvaikutuksesta kliinisen käytön aikana (samanaikainen käyttö deksametasonin kanssa) ei kuitenkaan ole tietoja. Deksametasoni on heikko tai kohtalainen entsyymien indusoija eikä sen vaikutusta varfariiniin tunneta. Varfariinipitoisuuden huolellista seuraamista hoidon aikana suositellaan.

## Digoksiini

Annettaessa samanaikaisesti lenalidomidia 10 mg kerran vuorokaudessa digoksiinin (0,5 mg, kertaannos) plasma-altistus lisääntyi 14 % luottamusvälin (CI) ollessa 90 % [0,52 %–28,2 %]. Ei tiedetä, onko vaikutus kliinisessä käytössä (suuremmat lenalidomidiannokset ja samanaikainen deksametasonihoito) erilainen. Sen vuoksi digoksiinipitoisuuden seuranta on suositeltavaa lenalidomidihoidon aikana.

## Statiinit

Kun statiineja annetaan yhdessä lenalidomidin kanssa, raskauden riski suurenee, mikä saattaa olla additiivista. Tehostettu kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen erityisesti ensimmäisinä hoitoviikkoina.

## Deksametasoni

Kerta-annoksena tai toistuvasti annostellun deksametasonin (40 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti usean lenalidomidiannoksen (25 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan.

## Yhteisvaikutukset P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien kanssa

Lenalidomidi on P-gp:n substraatti mutta ei P-gp:n estäjä *in vitro*. Toistuvasti annostellun voimakkaan P-gp:n estäjän kinidiinin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) tai kohtalaisen P-gp:n estäjän/ substraatin temsirolimuusin (25 mg) samanaikainen antaminen ei vaikuta kliinisesti oleellisesti lenalidomidin (25 mg) farmakokinetiikkaan. Lenalidomidin samanaikainen antaminen ei muuta temsirolimuusin farmakokinetiikkaa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys**

Mahdollisen teratogeenisuutensa vuoksi lenalidomidia saa määrätä vain sillä ehdolla, että potilas noudattaa raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. kohta 4.4), ellei ole luotettavaa näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Jos lenalidomidihoitoa saaneella potilaalla todetaan raskaus, hoito on lopetettava ja potilas on ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkäriin arviointia ja neuvontaa varten. Jos lenalidomidia ottavan miespotilaan kumppanilla todetaan raskaus, kumppani suositellaan ohjattavan teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkäriin arviointia ja neuvontaa varten.

Lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkkeen lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). Varotoimenä ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien lenalidomidia ottavien

miespotilaiden on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

### Raskaus

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikeita, hengenvaarallisia syntymävaurioita.

Lenalidomidi aiheutti apinoissa epämuodostumia, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi lenalidomidilla on odotettavasti teratogeeninen vaikutus, ja lenalidomidi on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö lenalidomidi ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava lenalidomidihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Rotalle tehty hedelmällisyystutkimus, jossa käytettiin lenalidomidia enintään annoksina 500 mg/kg (kehon pinta-alan perusteella noin 200-kertainen annos ihmisen 25 mg:n annokseen verrattuna ja noin 500-kertainen annos ihmisen 10 mg:n annokseen verrattuna) ei aiheuttanut hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia eikä emoon kohdistuvaa toksisuutta.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lenalidomidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lenalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, huimausta, uneliaisuutta, kiertohuimausta ja näön sumenemista. Sen vuoksi on suositeltavaa olla varovainen ajamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

#### *Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja ylläpitohoitona lenalidomidia*

Tutkimuksessa CALGB 100104 ilmenneet haittavaikutukset määriteltiin konservatiivisesti. Taulukossa 1 on kuvattu suuriannoksisen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpitohoitona aloittamisen jälkeen havaitut tapahtumat viittaavat siihen, että taulukossa 1 kuvatut esiintyvyydet saattavat olla suurempia kuin ylläpitohoitovaiheen aikana itse asiassa havaitut esiintyvyydet. Tutkimuksessa IFM 2005-02 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpitohoitovaiheessa.

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia havaittiin useammin ( $\geq 5\%$ ) lenalidomidia ylläpitohoitona saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla:

- keuhkokuume (kattotermi; 10,6 %) tutkimuksessa IFM 2005-02
- keuhkoinfektio (9,4 % [9,4 % ylläpitohoitona aloittamisen jälkeen]) tutkimuksessa CALGB 100104.

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia

lenalidomidiylläpitohoidolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (60,8 %), keuhkoputkitulehdus (47,4 %), ripuli (38,9 %), nenänielun tulehdus (34,8 %), lihaskrampit (33,4 %), leukopenia (31,7 %), voimattomuus (29,7 %), yskä (27,3 %), trombosytopenia (23,5 %), maha-suolitulehdus (22,5 %) ja kuume (20,5 %).

Tutkimuksessa CALGB 100104 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitohoidolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (79,0 % [71,9 % ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen]), trombosytopenia (72,3 % [61,6 %]), ripuli (54,5 % [46,4 %]), ihottuma (31,7 % [25,0 %]), ylähengitystieinfektio (26,8 % [26,8 %]), väsymys (22,8 % [17,9 %]), leukopenia (22,8 % [18,8 %]) ja anemia (21,0 % [13,8 %]).

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

SWOG S0777 -tutkimuksessa vakavat haittavaikutukset, joita havaittiin yleisemmin ( $\geq 5$  %) lenalidomidia yhdistelmänä laskimonsisäisen bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saavilla potilailla kuin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla potilailla olivat:

- hypotensio (6,5 %), keuhkoinfektio (5,7 %), kuivuminen (5,0 %)

Haittavaikutukset, joita havaittiin yleisemmin lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saavilla potilailla kuin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla potilailla olivat: väsymys (73,7 %), perifeerinen neuropatia (71,8 %), trombosytopenia (57,6 %), ummetus (56,1 %), hypokalsemia (50,0 %).

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia havaittiin useammin ( $\geq 5$  %) lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmää (Rd ja Rd18) kuin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmää (MPT) saaneilla potilailla:

- keuhkokuume (9,8 %)
- munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien) (6,3 %).

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin Rd- tai Rd18-hoidossa kuin MPT-hoidossa: ripuli (45,5 %), väsymys (32,8 %), selkäkipu (32,0 %), voimattomuus (28,2 %), unettomuus (27,6 %), ihottuma (24,3 %), ruokahalun heikentyminen (23,1 %), yskä (22,7 %), kuume (21,4 %) ja lihaskrampit (20,5 %).

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia havaittiin useammin ( $\geq 5$  %) käytettäessä melfalaanin, prednisonin ja lenalidomidin yhdistelmää, jota seurasi ylläpitohoito lenalidomidilla (MPR+R), tai käytettäessä melfalaanin, prednisonin ja lenalidomidin yhdistelmää, jonka jälkeen annettiin lumelääkettä (MPR+p), verrattuna melfalaanin, prednisonin ja lumelääkkeen yhdistelmähoitoon, jonka jälkeen annettiin lumelääkettä (MPp+p):

- kuumeinen neutropenia (6,0 %)
- anemia (5,3 %).

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin MPR+R- tai MPR+p-hoidossa kuin MPp+p-hoidossa: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombosytopenia (70,0 %), leukopenia

(38,8 %), ummetus (34,0 %), ripuli (33,3 %), ihottuma (28,9 %), kuume (27,0 %), perifeerinen turvotus (25,0 %), yskä (24,0 %), ruokahalun heikentyminen (23,7 %) ja voimattomuus (22,0 %).

### Multipplel myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Kahdessa vaiheen III lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 353 multipplel myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmälle ja 351 potilasta lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmälle.

Vakavimmat haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa, olivat:

- laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia) (ks. kohta 4.4)
- 4. asteen neutropenia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa yhdistetyissä multipplel myelooman kliinisissä tutkimuksissa (MM-009 ja MM-010) olivat väsymys (43,9 %), neutropenia (42,2 %), ummetus (40,5 %), ripuli (38,5 %), lihaskrampi (33,4 %), anemia (31,4 %), trombositopenia (21,5 %), ja ihottuma (21,2 %).

### Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla perustuu yhdessä vaiheen 2 ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa yhteensä 286 potilaasta saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.1). Vaiheessa 2 kaikki 148 potilasta saivat lenalidomidihoitoa. Vaiheen 3 tutkimuksen kaksoissokkovaikheessa 69 potilasta sai 5 mg lenalidomidia, 69 potilasta sai 10 mg lenalidomidia ja 67 potilasta sai lumelääkettä.

Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ensimmäisten 16 lenalidomidihoitoviikon aikana.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

- laskimotromboembolia (syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia) (ks. kohta 4.4)
- 3. tai 4. asteen neutropenia, kuumeinen neutropenia ja 3. tai 4. asteen trombositopenia (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia, joita esiintyi vaiheen 3 tutkimuksessa yleisemmin lenalidomidiryhmissä kuin verrokkiryhmässä, olivat neutropenia (76,8 %), trombositopenia (46,4 %), ripuli (34,8 %), ummetus (19,6 %), pahoinvointi (19,6 %), kutina (25,4 %), ihottuma (18,1 %), uupumus (18,1 %) ja lihaskrampit (16,7 %).

### Manttelisolulymfooma

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla perustuu tietoihin 254 potilaasta, jotka osallistuivat vaiheen 2 satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen MCL-002 (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutukset myös sen tueksi tehdystä tutkimuksesta MCL-001 on sisällytetty taulukkoon 3.

Vakavia haittavaikutuksia, joita havaittiin tutkimuksessa MCL-002 useammin (vähintään 2 prosenttiyksikön erolla) lenalidomidia saaneiden potilaiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä, olivat:

- neutropenia (3,6 %) • keuhkoembolia (3,6 %)
- ripuli (3,6 %).

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia, joita esiintyi tutkimuksen MCL-002 lenalidomidiryhmässä useammin kuin verrokkiryhmässä, olivat neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), ripuli (22,8 %), uupumus (21,0 %), ummetus (17,4 %), kuume (16,8 %) ja ihottuma (ml. allerginen dermatiitti) (16,2 %).

Tutkimuksessa MCL-002 varhaiset (20 viikon kuluessa tapahtuneet) kuolemat lisääntyivät kaiken kaikkiaan selvästi. Varhaisen kuoleman riski oli lisääntynyt, jos potilaalla oli lähtötilanteessa suuri kasvaintaakka. Varhaisia kuolemia oli lenalidomidiryhmässä 16/81 (20 %) ja verrokkiryhmässä 2/28 (7 %). Vastaavat luvut 52 viikon kuluessa olivat 32/81 (39,5 %) ja 6/28 (21 %) (ks. kohta 5.1).

Niillä potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, hoito lopetettiin hoitosyklin 1 aikana lenalidomidiryhmässä 11 potilaalla kaikkiaan 81 potilaasta (14 %) ja verrokkiryhmässä 1 potilaalla kaikkiaan 28 potilaasta (4 %). Lenalidomidiryhmässä pääasiallinen syy hoidon lopettamiseen hoitosyklissä 1, jos potilaalla oli suuri kasvaintaakka, oli haittatapahtumat (7/11 [64 %]).

Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan  $\geq 5$  cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan  $\geq 3$  cm:n leesiota.

### Folikulaarinen lymfooma

Yhdessä rituksimabin kanssa käytettävän lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan, perustuu vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa NHL-007-tutkimuksessa 294 potilaasta saatuihin tietoihin. Haittavaikutukset myös sen tueksi tehdystä tutkimuksesta NHL-008 on sisällytetty taulukkoon 5.

Vakavia haittavaikutuksia, joita havaittiin tutkimuksessa NHL-007 useammin (vähintään yhden prosenttiyksikön erolla) lenalidomidi/rituksimabiryhmässä kuin lumelääke/rituksimabiryhmässä, olivat:

- kuumeinen neutropenia (2,7 %)
- keuhkoembolia (2,7 %)
- keuhkokuume (2,7 %).

Tutkimuksessa NHL-007 haittavaikutukset, joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 2 % suurempi kuin lumelääke/rituksimabiryhmässä, olivat neutropenia (58,2 %), ripuli (30,8 %), leukopenia (28,8 %), ummetus (21,9 %), yskä (21,9 %) ja väsymys (21,9 %).

### Haittavaikutustaulukko

Lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määriteltä seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset mainitaan seuraavassa taulukossa siinä luokassa, joka oli haittavaikutuksen suurin esiintyvyys missä tahansa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa.

### Multipplein myelooman monoterapian yhteenvetotaulukko

Seuraava taulukko koostuu äskettäin diagnosoitua multippleia myeloomaa sairastavien, autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden lenalidomidiylläpitohoitoa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multippleia myeloomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa tutkimustietoja ei sovitettu hoidon keston, joka oli lenalidomidia sisältäneissä ryhmissä pidempi (hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka) kuin lumelääkettä saaneissa tutkimusryhmissä (ks. kohta 5.1).

**Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomida ylläpitohoitona**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Keuhkokuume<sup>◇</sup>,<sup>a</sup>, ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, influenssa<sup>◇</sup>, mahasuolitulehdus<sup>◇</sup>, sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Infektio<sup>◇</sup>, virtsatie-tulehdus<sup>◇*</sup>, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio<sup>◇</sup></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Keuhkokuume<sup>◇</sup>,<sup>a</sup>, neutropeeninen infektio</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Sepsis<sup>◇</sup>,<sup>b</sup>, bakteremia, keuhkoinfektio<sup>◇</sup>, alahengitysteiden bakteerinfektio, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, influenssa<sup>◇</sup>, mahasuolitulehdus<sup>◇</sup>, vyöruusu<sup>◇</sup>, infektio<sup>◇</sup></p>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Myelodysplastinen oireyhtymä<sup>◇*</sup></p>	
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Hyvin yleinen</u>

	<p>Neutropenia<sup>^◇</sup>, kuumeinen neutropenia<sup>^◇</sup>, trombosytopenia<sup>^◇</sup>, anemia, leukopenia<sup>◇</sup>, lymfopenia</p>	<p>Neutropenia<sup>^◇</sup>, kuumeinen neutropenia<sup>^◇</sup>, trombosytopenia<sup>^◇</sup>, anemia, leukopenia<sup>◇</sup>, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Pansytopenia<sup>◇</sup></p>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Hypokalemia</p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Hypokalemia, dehydraatio</p>
<b>Hermosto</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Parestesia</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Perifeerinen neuropatia<sup>c</sup></p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Päänsärky</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Keuhkoembolia<sup>◇*</sup></p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Syvä laskimotromboosi<sup>^◇,d</sup></p>



<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Yskä <u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>o</sup> , vetinen nuha <u>Melko harvinainen</u> Pulmonaalihypertensio	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>o</sup> <u>Harvinainen</u> Pulmonaalihypertensio
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi <u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit <u>Yleinen</u> Lihaskipu,	
	muskuloskeletaalinen kipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus

<sup>o</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

\* Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia. ^ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

<sup>a</sup> ”Keuhkokuume” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: pesäkekeuhkokuume, lohkokeuhkokuume, *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, keuhkokuume, *Klebsiella pneumoniae* aiheuttama keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume, *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttama keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, virusperäinen keuhkokuume, keuhkosairaus, pneumoniitti. <sup>b</sup> ”Sepsis” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

<sup>c</sup> ”Perifeerinen neuropatia” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia. <sup>d</sup> ”Syvä

laskimotromboosi” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: syvä laskimotromboosi, tromboosi, laskimotromboosi.

### Multipplein myelooman yhdistelmähoidon yhteenvetotaulukko

Seuraava taulukko koostuu multippleia myeloomaa ja siihen saatua yhdistelmähoitoa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multippleia myeloomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa tutkimustietoja ei sovitettu hoidon keston, joka oli lenalidomidia sisältäneissä ryhmissä pidempi (hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka) kuin verrokkiryhmissä (ks. kohta 5.1).

### **Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset multippleia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa lenalidomidilla yhdistettynä bortetomibiiniin ja deksametasoniin, deksametasoniin tai melfalaaniin ja prednisoniin**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Keuhkokuume<sup>◇,◇◇</sup>, ylähengitysteiden infekti<sup>◇</sup>, bakteeri-, virus- ja sieniinfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)<sup>◇</sup>, nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Sepsis<sup>◇,◇◇</sup>, keuhkoinfekti<sup>◇◇</sup>, virtsatieinfekti<sup>◇◇</sup>, sivuontelotulehdus<sup>◇</sup></p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Keuhkokuume<sup>◇,◇◇</sup>, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)<sup>◇</sup>, selluliitti<sup>◇</sup>, sepsis<sup>◇,◇◇</sup>, keuhkoinfekti<sup>◇◇</sup>, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, hengitystieinfekti<sup>◇◇</sup>, virtsatieinfekti<sup>◇◇</sup>, tarttuva suolitulehdus</p>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Tyvisolusyöpä<sup>^,◇</sup>, ihon levyepiteelisyöpä<sup>^,◇,*</sup></p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Akuutti myeloinen leukemia<sup>◇</sup>, myelodysplastinen oireyhtymä<sup>◇</sup>, ihon levyepiteelisyöpä<sup>^,◇,**</sup></p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Akuutti T-soluleukemia<sup>◇</sup>, tyvisolusyöpä<sup>^,◇</sup>, tuumorilyysioireyhtymä</p>

<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,0,00</sup> , trombositopenia <sup>^,0,00</sup> , anemia <sup>◇</sup> , verenvuotohäiriö <sup>^</sup> , leukopenia, lymfopenia  <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia <sup>^◇</sup> , pansytopenia <sup>◇</sup>  <u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, hemolyyttinen anemia	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,0,00</sup> , trombositopenia <sup>^,0,00</sup> , anemia <sup>◇</sup> , leukopenia, lymfopenia  <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia <sup>^◇</sup> , pansytopenia <sup>◇</sup> , hemolyyttinen anemia  <u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio, koagulopatia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysoireet <sup>^</sup>	
<b>Umpieritys</b>	<u>Yleinen</u> Hypotyreoosi	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia <sup>◇,00</sup> , hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia <sup>◇</sup> , hyponatremia <sup>◇</sup> , dehydraatio <sup>00</sup> , ruokahalun vähentyminen <sup>00</sup> , painon	<u>Yleinen</u> Hypokalemia <sup>◇,00</sup> , hyperglykemia, hypokalsemia <sup>◇</sup> , diabetes mellitus <sup>◇</sup> , hypofosfatemia, hyponatremia <sup>◇</sup> , hyperurikemia, kihti,

	lasku  <u>Yleinen</u> Hypomagnesemia, hyperurikemia, hyperkalsemia <sup>+</sup>	dehydraatio <sup>00</sup> , ruokahalun väheneminen <sup>00</sup> , painon lasku
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus  <u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin heikentyminen	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus

<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia <sup>∞</sup> , parestesia, huimaus <sup>∞</sup> , vapina, makuhäiriö, päänsärky  <u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö, pyörtyminen <sup>∞</sup> , hermosärky, tuntohäiriö	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia <sup>∞</sup>  <u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö <sup>∞</sup> , huimaus <sup>∞</sup> , pyörtyminen <sup>∞</sup> , hermosärky <u>Melko harvinainen</u>  Kallonsisäinen verenvuoto <sup>^</sup> , ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia
<b>Silmät</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö  <u>Yleinen</u> Näöntarkkuuden heikentyminen	<u>Yleinen</u> Kaihi  <u>Melko harvinainen</u> Sokeus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Yleinen Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus	
<b>Sydän</b>	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä <sup>∞,∞</sup> , bradykardia  <u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, pidentynyt QT-aika, eteislepatus, kammolisälyönnit	<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) <sup>^,∞</sup> , eteisvärinä <sup>∞,∞</sup> , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta <sup>∞</sup> , takykardia, sydämen vajaatoiminta <sup>∞,∞</sup> , sydänlihaskemia <sup>∞</sup>
<b>Verisuonisto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemoliset tapahtumat <sup>^</sup> , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>^,∞,∞</sup> , hypotensio <sup>∞</sup>  <u>Yleinen</u> Hypertensio, ekkymoosi <sup>^</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemoliset tapahtumat <sup>^</sup> , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>^,∞,∞</sup>  <u>Yleinen</u> Vaskuliitti, hypotensio <sup>∞</sup> ,
		hypertensio  <u>Melko harvinainen</u>  Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Hengenahdistus <sup>o,oo</sup> , nenäverenvuoto <sup>^</sup> , yskä  <u>Yleinen</u>  Kuulohäiriö	<u>Yleinen</u>  Hengenahdistus rasituksessa <sup>o</sup> , hengenahdistus <sup>o,oo</sup> , keuhkopussikipu <sup>o,oo</sup> , hypoksia <sup>oo</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Ripuli <sup>o,oo</sup> , ummetus <sup>o</sup> , vatsakipu <sup>oo</sup> , pahoinvointi, oksentelu <sup>oo</sup> , dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus  <u>Yleinen</u>  Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräsuolen verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto) <sup>^,oo</sup> , nielemishäiriö  <u>Melko harvinainen</u>  Koliitti, umpisuolen tulehdus	<u>Yleinen</u>  Maha-suolikanavan verenvuoto <sup>^,o,oo</sup> , ohutsuolen ahtauma <sup>oo</sup> , ripuli <sup>oo</sup> , ummetus <sup>o</sup> , vatsakipu <sup>oo</sup> , pahoinvointi, oksentelu <sup>oo</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen  <u>Yleinen</u>  Maksasoluvaurio <sup>oo</sup> , poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa <sup>o</sup> , hyperbilirubinemia  <u>Melko harvinainen</u>  Maksan vajaatoiminta <sup>^</sup>	<u>Yleinen</u>  Kolestaasi <sup>o</sup> , maksatoksisuus, maksasoluvaurio <sup>oo</sup> , suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa <sup>o</sup>  <u>Melko harvinainen</u>  Maksan vajaatoiminta <sup>^</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Ihottumat <sup>oo</sup> , kutina  <u>Yleinen</u>  Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus  <u>Melko harvinainen</u>	<u>Yleinen</u>  Ihottumat <sup>oo</sup>  <u>Melko harvinainen</u>  Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä <sup>oo</sup>

	Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä <sup>o,oo</sup> , ihon värimuutokset, valoherkkyysreaktio	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Lihashaikkous<sup>o,oo</sup>, lihaskrampit, luukipu<sup>o</sup>, luuston, lihasten ja sidekudoksen kipu ja epämukavuus (mukaan lukien selkäkipu<sup>o,oo</sup>), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu<sup>o</sup></p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Nivelten turvotus</p>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Lihashaikkous<sup>o,oo</sup>, luukipu<sup>o</sup>, luuston, lihasten ja sidekudoksen kipu ja epämukavuus (mukaan lukien selkäkipu<sup>o,oo</sup>)</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Nivelten turvotus</p>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien)<sup>o,oo</sup></p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Verivirtsaisuus<sup>^</sup>, virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys</p> <p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Hankinnainen Fanconin oireyhtymä</p>	<p><u>Melko harvinainen</u></p> <p>Munuaisten tubulusnekroosi</p>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<p><u>Yleinen</u></p> <p>Erektiohäiriö</p>	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Väsymys<sup>o,oo</sup>, turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume<sup>o,oo</sup>, voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, luusto- ja lihaskivut, päänsärky ja vilunväristykset)</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Rintakipu<sup>o,oo</sup>, letargia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Väsymys<sup>o,oo</sup></p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>Perifeerinen turvotus, kuume<sup>o,oo</sup>, voimattomuus</p>
<b>Tutkimukset</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u></p> <p>Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen</p> <p><u>Yleinen</u></p> <p>C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen</p>	

<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio <sup>^</sup>	
--	--	--

<sup>∞</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipple myelooma ja jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus

<sup>◇</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset sellaisilla multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa tai yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

<sup>+</sup> Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia

\* Ihon levyepiteelisyöpää ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa myeloomapotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lenalidomidi-/deksametasonihoitoa verrokkiryhmiin verrattuna. \*\* Ihon levyepiteelisyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia verrokkiryhmiin verrattuna.

### Monoterapian yhteenvetotaulukko

Seuraavat taulukot koostuvat myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulymfoomaa sekä niihin saatua monoterapiaa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista.

### **Taulukko 3. Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla#**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Bakteeri-, virus- ja sieniinfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup>	<u>Hyvin yleinen</u>  Keuhkokuume <sup>◇</sup>  <u>Yleinen</u>  Bakteeri-, virus- ja sieniinfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup> , keuhkoputkitulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Trombosytopenia <sup>∞</sup> , neutropenia <sup>∞</sup> , leukopenia	<u>Hyvin yleinen</u>  Trombosytopenia <sup>∞</sup> , neutropenia <sup>∞</sup> , leukopenia  <u>Yleinen</u>  Kuumeinen neutropenia <sup>∞</sup>
<b>Umpieritys</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Hypotyreoosi	

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>
	Ruokahalun vähentyminen	Hyperglykemia <sup>◇</sup> , ruokahalun vähentyminen
	<u>Yleinen</u>	
	Raudan ylikuormitus, painon	

	lasku	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		<u>Yleinen</u> Mielialan vaihtelet <sup>◇</sup>
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Huimaus, päänsärky <u>Yleinen</u> Parestesia	
<b>Sydän</b>		<u>Yleinen</u> Akuutti sydäninfarkti <sup>◇</sup> , eteisvärinä <sup>◇</sup> , sydämen vajaatoiminta <sup>◇</sup>
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Hypertensio, hematooma	<u>Yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>◇</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Nenäverenvuoto <sup>^</sup>	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus <u>Yleinen</u> Suun kuivuminen, dyspepsia	<u>Yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , pahoinvointi, hammassärky



<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, ihon kuivuminen, kutina	<u>Yleinen</u> Ihottumat, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, luusto- ja lihaskivut, (mukaan lukien selkäkipu <sup>◇</sup> ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu <sup>◇</sup>

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta <sup>◇</sup>
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, perifeerinen turvotus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, luusto- ja lihaskipu, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 Valittujen hättävähäikutusten kuvaus.

<sup>◇</sup> Hättävähäikutukset, jotka on raportoitu vakavina myelodysplastisia oireyhtymiä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

~ Mielialan vaihtelut raportoitiin yleisenä vakavana hättätapahtumana myelodysplastisia oireyhtymiä koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa; sitä ei raportoitu 3. tai 4. asteen hättätapahtumana.

Valmisteyhteenvetoon mukaan ottamisessa käytetty algoritmi: Kaikki hättävähäikutukset, jotka on havaittu vaiheen 3 tutkimuksen algoritmissa, on mainittu EU:n alueen valmisteyhteenvedossa. Näiden hättävähäikutusten osalta tarkistettiin lisäksi vaiheen 2 tutkimuksen algoritmissa havaittujen hättävähäikutusten esiintyvyys, ja jos vaiheen 2 tutkimuksessa havaitut hättävähäikutukset olivat yleisempiä kuin vaiheen 3 tutkimuksessa, tapahtuma sisällytettiin EU:n alueen valmisteyhteenvetoon vaiheen 2 tutkimuksessa esiintyneinä esiintyvyyksinä.

# Myelodysplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

- Myelodysplastiset oireyhtymät, vaiheen 3 tutkimus (kaksoissokkoutettu turvallisuuspotilasjoukko, ero 5/10 mg:n lenalidomidiannosten ja lumelääkkeen välillä aloitusannostusohjelman mukaan ja esiintyvyys vähintään 2 tutkittavalla)
  - kaikki hoidosta aiheutuneet hättätapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5\%$ :lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 2 %
  - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen hättätapahtumat, joita esiintyi 1 %:lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 1 %

- kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi 1 %:lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 1 %.
- Myelodysplastisia oireyhtymiä koskeva vaiheen 2 tutkimus
  - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joiden esiintyvyys lenalidomidihoitoa saaneilla tutkittavilla  $\geq 5\%$
  - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkittavista
  - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkittavista.

**Taulukko 4. Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa manttelisolulymfoomaa sairastavilla lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suosittelutermi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Bakteeri-, virus- ja sieniinfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup> , nenänielun tulehdus, keuhkokuume <sup>◇</sup>  <u>Yleinen</u>  Sinuiitti	<u>Yleinen</u>  Bakteeri-, virus- ja sieniinfektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup> , keuhkokuume <sup>◇</sup>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<u>Yleinen</u>  Tumour flare -reaktio	<u>Yleinen</u>  Tumour flare -reaktio, ihon levyepiteelisyöpä <sup>^◇</sup> , tyvisolusyöpä <sup>^◇</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Trombosytopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^◇</sup> , leukopenia <sup>◇</sup> , anemia <sup>◇</sup>  <u>Yleinen</u>  Kuumeinen neutropenia <sup>^◇</sup>	<u>Hyvin yleinen</u>  Trombosytopenia <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^◇</sup> , anemia <sup>◇</sup>  <u>Yleinen</u>  Kuumeinen neutropenia <sup>^◇</sup> , leukopenia <sup>◇</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Ruokahalun vähentyminen, painon lasku, hypokalemia  <u>Yleinen</u>  Dehydraatio <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u>  Dehydraatio <sup>◇</sup> , hyponatremia, hypokalsemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Yleinen</u>  Unettomuus	

<b>Hermosto</b>	<u>Yleinen</u> Dysgeusia, päänsärky, perifeerinen neuropatia	<u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, letargia
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<u>Yleinen</u> Kiertohuimaus	
<b>Sydän</b>		<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) <sup>◇</sup> , sydämen vajaatoiminta
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Hypotensio <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi <sup>◇</sup> , keuhkoembolia <sup>^◇</sup> , hypotensio <sup>◇</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◇</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , pahoinvointi <sup>◇</sup> , oksentelu <sup>◇</sup> , ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , vatsakipu <sup>◇</sup> , ummetus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat (mukaan lukien allerginen dermatiitti), kutina <u>Yleinen</u> Yöhikoilu, ihon kuivuminen	<u>Yleinen</u> Ihottumat
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, selkäkipu <u>Yleinen</u> Nivelkipu, raajakipu, lihasheikkous <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Selkäkipu, lihasheikkous <sup>◇</sup> , nivelkipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta <sup>◇</sup>

<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>
	Väsymys, voimattomuus <sup>◇</sup> , perifeerinen turvotus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume <sup>◇</sup> , yskä)	Kuume <sup>◇</sup> , voimattomuus <sup>◇</sup> , väsymys
	<u>Yleinen</u>	
	Vilunväristykset	

^ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

◇ Haittavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina manttelisolulymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Manttelisolulymfoomassa käytetty algoritmi:

- Manttelisolulymfoomaa koskeva vaiheen 2 kontrolloitu tutkimus
  - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5\%$ :lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidi- ja verrokkiryhmän välillä vähintään  $2\%$ 
    - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 1\%$ :lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidia saaneen ryhmän ja verrokkiryhmän välillä vähintään  $1,0\%$
    - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 1\%$ :lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidia saaneen ryhmän ja verrokkiryhmän välillä vähintään  $1,0\%$ .
- Manttelisolulymfoomaa koskeva yhdellä hoitoryhmällä tehty vaiheen II tutkimus
  - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5\%$ :lla tutkittavista
  - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla
    - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla.

#### Folikulaarisen lymfooman yhdistelmähoidon yhteenvetotaulukko

Seuraava taulukko koostuu follikulaarista lymfoomaa ja siihen saatua lenalidomidi- ja rituksimabiyhdistelmähoitoa koskevien päätutkimusten (NHL-007 ja NHL-008) aikana kerätyistä tiedoista.

#### **Taulukko 5: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset follikulaarisesta lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa lenalidomidilla yhdistettynä rituksimabiin**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Ylähengitystieinfektio  <u>Yleinen</u>  Keuhkokuume <sup>◇</sup> , influenssa, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, virtsatieinfektio	<u>Yleinen</u>  Keuhkokuume <sup>◇</sup> , sepsis <sup>◇</sup> , keuhkoinfektio, keuhkoputkitulehdus, maha-suolitulehdus, sinuiitti, virtsatieinfektio, selluliitti <sup>◇</sup>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset</b>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>

<b>kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	Tumour flare -reaktio <sup>^</sup> <u>Yleinen</u> Ihon okasolusyöppä <sup>◊,^+</sup>	Tyvisolusyöppä <sup>^◊</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^◊</sup> , anemia <sup>◊</sup> , trombosytopenia <sup>^</sup> , leukopenia <sup>**</sup> , lymfopenia <sup>***</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^◊</sup> <u>Yleinen</u> Anemia <sup>◊</sup> , trombosytopenia <sup>^</sup> , kuumeinen neutropenia <sup>◊</sup> , pansytopenia, leukopenia <sup>**</sup> , lymfopenia <sup>***</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun heikentyminen, hypokalemia <u>Yleinen</u> Hypofosfatemia, nestehukka	<u>Yleinen</u> Nestehukka, hyperkalsemia <sup>◊</sup> , hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus	
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky, huimaus <u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, dysgeusia	<u>Yleinen</u> Pyörtyminen
<b>Sydän</b>	<u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriöt <sup>◊</sup>	
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Hypotensio	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia <sup>^◊</sup> , hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◊</sup> , yskä <u>Yleinen</u> Suun ja nielun alueen kipu, dysfonia	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◊</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>

	Vatsakipu <sup>o</sup> , ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia  <u>Yleinen</u>  Ylävatsakipu, suutulehdus, suun kuivuus	Vatsakipu <sup>o</sup> , ripuli, ummetus, suutulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Ihottuma*, kutina  <u>Yleinen</u>  Ihon kuivuus, yöhikoilu, punoitus	<u>Yleinen</u>  Ihottuma*, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Lihasspasmit, selkäkipu, nivelkipu  <u>Yleinen</u>  Raajakipu, lihasheikkous, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihaskipu, niskakipu	<u>Yleinen</u>  Lihashheikkous, niskakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		<u>Yleinen</u>  Akuutti munuaisvaurio <sup>o</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  Kuume, väsymys, voimattomuus, ääreisosien turvotus  <u>Yleinen</u>  Huonovointisuus, vilunväristykset	<u>Yleinen</u>  Väsymys, voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	<u>Hyvin yleinen</u>  ALAT-pitoisuuden suureneminen  <u>Yleinen</u>  Painonlasku, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Follikulaarisessa lymfoomassa käytetty algoritmi:

Kontrolloitu vaiheen 3 tutkimus:

- NHL-007-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5,0$  %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys (%) lenalidomidiryhmässä oli vähintään 2,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspopulaatio)
- NHL-007-tutkimuksen 3./4. asteen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet 3./4. asteen haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidiryhmässä oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspopulaatio)

- NHL-007-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspopulaatio).

Follikulaarista lymfoomaa koskeva, yhdellä hoitoryhmällä tehty vaiheen 3 tutkimus:

- NHL-008-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5,0$  %:lla tutkittavista
- NHL-008-tutkimuksen 3./4. asteen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet 3./4. asteen haittatapahtumat, joita raportoitiin  $\geq 1,0$  %:lla tutkittavista
- NHL-008-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiin  $\geq 1,0$ %:lla tutkittavista.

◊ Haittavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina follikulaarista lymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

+ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

\* Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma.

\*\* Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia ja valkosolumäärän pieneneminen.

\*\*\* Lymfopenia sisältää seuraavat suositellut termit: lymfopenia ja lymfosyyttimäärän pieneneminen.

### Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty kliinisissä pivotaalitutkimuksissa todettujen edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen kootut tiedot.

#### **Taulukko 6. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / yleisyys</b>	<b>3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Tuntematon</u>  Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusun ja hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen	<u>Tuntematon</u>  Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusun ja hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>		<u>Harvinainen</u>  Tuumorilyysioireyhtymä
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Tuntematon</u>  Hankinnainen hemofilia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<u>Harvinainen</u>  Anafylaktinen reaktio <sup>^</sup>  <u>Tuntematon</u>  Kiinteän elinsiirteiden hyljintä	<u>Harvinainen</u>  <u>Anafylaktinen reaktio<sup>^</sup></u>
<b>Umpieritys</b>	<u>Yleinen</u>  Hypertyreoosi	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		<u>Tuntematon</u>  Interstitiaalinen pneumoniitti

<b>Ruoansulatuselimistö</b>		<u>Tuntematon</u>  Haimatulehdus, mahasuolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat)^
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Tuntematon</u>  Akuutti maksan vajaatoiminta^, toksinen maksatulehdus^, sytolyytinen	<u>Tuntematon</u>  Akuutti maksan vajaatoiminta^, toksinen maksatulehdus^
	maksatulehdus^, kolestaattinen maksatulehdus^, sekamuotoinen sytolyytinen/kolestaattinen maksatulehdus^	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		<u>Melko harvinainen</u>  Angioedeema  <u>Harvinainen</u>  Stevens-Johnsonin oireyhtymä^, toksinen epidermaalinen nekrolyysi^  <u>Tuntematon</u>  Leukosytoklastinen vaskuliitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä^

^ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

##### Teratogeenisuus

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikeita, hengenvaarallisia syntymävaurioita. Lenalidomidi aiheutti apinoissa epämuodostumia, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Jos lenalidomidia käytetään raskauden aikana, lenalidomidilla on odotettavasti teratogeeninen vaikutus ihmisiin.

##### Neutropenia ja trombosytopenia

- Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja ylläpitohoitona lenalidomidia

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 4. asteen neutropenian esiintyvyyteen lumelääkehoitoon verrattuna (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 %



ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidihoidon keskeyttämiseen johtavia, hoidosta aiheutuvia neutropeniahaittavaikutuksia ilmoitettiin 2,2 %:lla potilaista tutkimuksessa CALGB 100104 ja 2,4 %:lla potilaista tutkimuksessa IFM 2005-02. Kummassakin tutkimuksessa ilmoitettiin 4. asteen kuumeista neutropeniaa saman verran sekä lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

SWOG S0777 -tutkimuksessa 4. asteen neutropenian havaittu esiintyvyys oli pienempi lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saavien ryhmässä (RVd-ryhmä) verrattuna verrokkiryhmään (Rd-ryhmä) (2,7 % vs. 5,9 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa raportoitiin samankaltaisilla esiintyvyyksillä RVd- ja Rd-ryhmissä (0,0 % vs. 0,4 %).

3. tai 4. asteen trombosytopenian havaittu esiintyvyys oli suurempi RVd-ryhmässä verrattuna Rdryhmään (17,2 % vs. 9,4 %).

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyyteen lumelääkehoitoon verrattuna (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (8,5 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoitoon (15 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa havaittiin harvoin (0,6 % Rd- ja Rd18-hoidossa vs. 0,7 % MPT-hoidossa).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyys (8,1 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoitoon (11 %).

- Äskettäin diagnosoitu multippleli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (34,1 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoitoon (7,8 %). Myös 4. asteen kuumeisen neutropenian esiintyvyyden havaittiin olevan suurempi (1,7 % MPR+R/MPR+p-hoidossa vs. 0,0 % MPp+p-hoidossa).

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyys (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoitoon (13,7 %).

- Multippleli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (5,1 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (0,6 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen trombosytopenian suurentunut ilmaantuvuus (9,9 %:lla 3. asteen trombosytopeniaa ja 1,4 %:lla 4. asteen trombosytopeniaa lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombosytopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombosytopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

- Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä

Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla esiintyy lenalidomidin käytön yhteydessä yleisemmin 3. asteen tai 4. asteen neutropeniaa (vaiheen 3 tutkimuksessa 74,6 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 14,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista). 3. asteen tai 4. asteen kuumeisen neutropenian jaksoja havaittiin 2,2 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. 3. asteen tai 4. asteen trombosytopeniaa esiintyy yleisemmin lenalidomidin käytön yhteydessä (vaiheen 3 tutkimuksessa 37 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista).

- Potilaat, joilla on manttelisolulyfooma

Manttelisolulyfoomapotilailla esiintyy lenalidomidin käytön yhteydessä yleisemmin 3. asteen tai 4. asteen neutropeniaa (43,7 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 33,7 %:iin verrokkiryhmään vaiheen 2 tutkimuksessa kuuluneista tutkittavista). 3. asteen tai 4. asteen kuumeisen neutropenian jaksoja havaittiin 6,0 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna 2,4 %:iin verrokkiryhmään kuuluneista potilaista.

- Potilaat, joilla on folikulaarinen lymfooma

Folikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmään liittyy 3. tai 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (50,7 %:lla lenalidomidilla ja rituksimabilla hoidetuista potilaista verrattuna 12,2 %:iin lumelääkkeellä ja rituksimabilla hoidetuista potilaista). Kaikki 3. tai 4. asteen neutropeniatapaukset korjautuivat, kun hoito keskeytettiin, annosta pienennettiin ja/tai potilaalle annettiin tukihoidoa kasvutekijöillä. Lisäksi havaittiin harvoin kuumeista neutropeniaa (2,7 %:lla lenalidomidilla ja rituksimabilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,7 %:iin lumelääkkeellä ja rituksimabilla hoidetuista potilaista).

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmään liittyy myös 3. tai 4. asteen trombosytopenian suurentunut ilmaantuvuus (1,4 %:lla lenalidomidilla ja rituksimabilla hoidetuista potilaista verrattuna 0 %:iin lumelääkkeellä ja rituksimabilla hoidetuista potilaista).

### Laskimotromboembolia

Lenalidomidin käyttöön yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian lisääntynyt vaara, mutta lenalidomidia yhdistelmähoitona melfalaanin ja prednisonin kanssa saavilla potilailla ja lenalidomidimonoterapiaa saavilla multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla vaara on pienempi (ks. kohta 4.5).

Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu syvä laskimotromboosi saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla.

## Sydäninfarkti

Sydäninfarktia on raportoitu erityisesti niillä lenalidomidia saavilla potilailla, joilla on tunnettuja riskitekijöitä.

## Verenvuotohäiriöt

Verenvuotohäiriöt on lueteltu useiden elinjärjestelmäluokkien mukaisesti: veri ja imukudos; hermosto (kallonsisäinen verenvuoto); hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina (nenäverenvuoto); ruoansulatuselimistö (ikenien verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peräsuolen verenvuoto); munuaiset ja virtsatiet (verivirtsaisuus); vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkymoosi).

## Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu lenalidomidin käytön yhteydessä. Lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia (ks. kohta 4.4).

## Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa aikaisemmin lenalidomidi-/deksametasonihoitoa saaneilla myeloomapotilailla verrattuna verrokkeihin, tapausten koostuessa pääasiassa ihon tyvisolu- tai levyepiteelisyövistä.

## Akuutti myeloinen leukemia

### • Multipple myelooma

AML-tapauksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksen melfalaanin ja ASCT:n jälkeen (ks. kohta 4.4). Vastaavaa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistelmänä pieniannoksen deksametasonin kanssa, verrattuna talidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmään.

### • Myelodysplastiset oireyhtymät

Lähtötilanteen muuttajat, mukaan lukien kompleksinen sytogenetiikka ja TP53-mutaatio, liittyvät taudin etenemiseen AML:ksi, jos potilas on riippuvainen verensiirroista ja hänellä on deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla oli yksittäinen deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus, taudin arvioitu 2 vuoden kumulatiivinen etenemisluku AML:ksi oli 13,8 % verrattuna 17,3 %:iin, jos potilaalla oli deleetio (5q) ja lisäksi yksi sytogeneettinen poikkeavuus, ja 38,6 %:iin, jos potilaalla oli kompleksinen karyotyyppi.

Kliinisen tutkimuksen *post hoc* -analyysissä lenalidomidin käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon arvioitu 2 vuoden etenemisluku AML:ksi oli 27,5 %, jos potilas oli IHC-p53-positiivinen, ja 3,6 %, jos potilas oli IHC-p53-negatiivinen ( $p = 0,0038$ ). IHC-p53-positiivisten potilaiden taudin havaittiin etenevän AML:ksi harvemmin, jos potilas saavutti vasteena riippumattomuuden verensiirrosta (TI) (11,1 %), verrattuna niihin, joilla vastetta ei saatu (34,8 %).

## Maksahäiriöt

Seuraavia valmisteen markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia on raportoitu (esiintymistiheys tuntematon): akuutti maksan vajaatoiminta ja kolestaasi (kumpikin saattaa johtaa potilaan kuolemaan), toksinen hepatiitti, sytolyyttinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyyttinen/kolestaattinen hepatiitti.

## Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyssia on havaittu harvinaisina tapauksina, joista osa on ilmaantunut, kun lenalidomidia on annettu statiinin kanssa.

## Kilpirauhassairaudet

Kilpirauhasen vajaatoiminta- ja liikatoimintatapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4 Kilpirauhassairaudet).

## Tumour flare -reaktio (TFR) ja tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Tutkimuksessa MCL-002 syöpäoireet ja -löydökset pahenivat (tumour flare -reaktio, TFR) noin 10 %:lla lenalidomidihoidon saaneista potilaista verrattuna verrokkiryhmän 0 %:iin. Suurin osa näistä tapahtumista esiintyi hoitosykliä 1, kaikki arvioitiin hoitoon liittyviksi ja suurin osa raporteista koski 1. tai 2. asteen haittavaikutusta. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulyymfoomaa osoittava MIPI-indeksi (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat kookkaita (vähintään yksi leesio, jonka suurin halkaisija on  $\geq 7$  cm), saattaa olla syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen riski. Tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin tutkimuksessa MCL-002 yhdellä potilaalla kummassakin hoitoryhmässä. Tämän tueksi tehdyssä tutkimuksessa MCL-001 syöpäoireet ja -löydökset pahenivat (tumour flare -reaktio, TFR) noin 10 %:lla tutkittavista. Kaikki raportit koskivat vaikeusasteen 1 tai 2 haittavaikutusta, ja kaikki niistä arvioitiin hoitoon liittyneiksi. Suurin osa tapahtumista ilmaantui hoitosykliä 1. Tuumorilyysioireyhtymää ei raportoitu tutkimuksessa MCL-001 (ks. kohta 4.4).

NHL-007-tutkimuksessa syöpäoireiden ja -löydösten pahenemista (tumour flare -reaktio, TFR) raportoitiin 19:llä lenalidomidi/rituksimabiryhmän 146 potilaasta (13,0 %) ja yhdellä lumelääke/rituksimabiryhmän 148 potilaasta (0,7 %). Useimmat (18/19) lenalidomidi/rituksimabiryhmässä raportoiduista syöpäoireiden ja -löydösten pahenemisista ilmenivät kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana. Yhdellä lenalidomidi/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista esiintyi 3. asteen syöpäoireiden ja -löydösten pahenemistapahtuma. Lumelääke/rituksimabiryhmässä tällaisia tapahtumia ei esiintynyt. NHL-008-tutkimuksen 177:stä follikulaarista lymfoomaa sairastavasta potilaasta syöpäoireiden ja -löydösten pahenemista (tumour flare -reaktio, TFR) esiintyi 7 potilaalla (4,0 %) (kolme raporttia koski 1. asteen tapahtumia, neljä raporttia 2. asteen tapahtumia ja yksi raportti vakavana pidettyä tapahtumaa). NHL-007-tutkimuksessa tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 2:lla lenalidomidi/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista (1,4 %) ja ei kenelläkään lumelääke/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista. Kummallakaan näistä kahdesta potilaasta ei esiintynyt asteen 3 tai 4 tapahtumaa. NHL-008-tutkimuksessa tuumorilyysioireyhtymä todettiin 1:llä follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilaalla (0,6 %). Tämä ainoa tapahtuma luokiteltiin vakavaksi, 3. asteen haittavaikutukseksi. NHL-007-tutkimuksessa kenenkään potilaan ei ollut tarpeen lopettaa lenalidomidi/rituksimabihoitoa syöpäoireiden ja -löydösten pahenemisen tai tuumorilyysioireyhtymän vuoksi.

## Ruoansulatuselimistön häiriöt

Maha-suolikanavan puhkeamia on raportoitu lenalidomidihoidon aikana. Maha-suolikanavan puhkeamat saattavat johtaa septisiin komplikaatioihin, joiden seurauksena saattaa olla kuolema.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Lenalidomidiyliannostuksen hoitamisesta ei ole erityistä kokemusta, vaikka annostutkimuksissa joillekin potilaille annettiin jopa 150 mg:n annoksia, ja kerta-annokseen liittyvissä tutkimuksissa muutamat potilaat altistettiin korkeintaan 400 mg:n annoksille. Näissä tutkimuksissa annosta rajoittava toksisuus oli ensisijassa hematologinen. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX04.

#### Vaikutusmekanismi

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitini-ligaasientsyymikompleksiä, johon kuuluu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiini (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijä (Roc1). Hematopoieettisissa soluissa lenalidomidin sitoutuminen Cereblon-proteiiniin rekrytoi Aiolos- ja Ikaros-substraattiproteiineja, jotka ovat lymfoidisia transkriptiotekijöitä, mikä johtaa niiden ubikitinaatioon ja myöhempään hajoamiseen, joka puolestaan johtaa suoriin sytotoksisiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Lenalidomidi estää erityisesti tiettyjen hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja edistää niiden apoptoosia (mukaan lukien multippelin myelooman plasmakompleksivaimet, follikulaarisen lymfooman kasvainsolut ja ne, joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) välittämää immunitettia ja lisää NK-, T- ja NKT-solujen määrää. Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla on del(5q)-deleetio, lenalidomidi estää poikkeavaa kloonin valikoivasti lisäämällä del(5q)-solujen apoptoosia.

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmä lisää follikulaarisessa lymfoomassa vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) ja suoraa kasvaimen apoptoosia.

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluvat lisäksi muun muassa antiangiogeeniset ja proerytropoieettiset ominaisuudet. Lenalidomidi estää angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion sekä mikrosuonten muodostumisen, parantaa hematopoieettisten kantasolujen (CD34+) aikaansaamaa sikiön hemoglobiinituotantoa ja estää monosyyttejä tuottamasta proinflammatorisia sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6).

## Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa äskettäin diagnosoitua multipplela myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa ja kahdessa relapsoitunutta, hoitoon reagoimatonta multipplela myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

### Äskettäin diagnosoitu multipplela myelooma

- Ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto

Lenalidomidiylläpito-hoidon teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joissa oli kaksi tutkimushaaraa: CALGB 100104 ja IFM 2005-02.

#### *CALGB 100104*

Tutkimukseen hyväksyttiin 18–70-vuotiaat potilaat, joilla oli aktiivinen, hoitoa edellyttävä multipplela myelooma ja joilla sairaus ei ollut aloitushoidon jälkeen edennyt aiemmin.

90–100 päivän kuluttua autologisesta kantasolusiirrosta potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lenalidomidilla tai lumelääkkeellä. Ylläpito-hoidossa annos oli 10 mg kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosykliden päivinä 1–28. Jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annosta rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksessa ei selvitetty vaikutusta yleisen eloonjäämisen päätetapahtumaan. Yhteensä 460 potilasta satunnaistettiin: 231 potilasta lenalidomidiryhmään ja 229 lumelääkeryhmään. Demografia ja sairauden piirteet olivat tasapainossa ryhmien välillä.

Kliinisten tutkimusten seurantatoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnyсарvo ylitettiin. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkeryhmässä olleet potilaat saattoivat siirtyä saamaan lenalidomidia ennen sairauden etenemistä.

PFS-tulokset sokkoutuksen purkamisen aikaan ennalta suunnitellun välianalyysin jälkeen (tiedonkeruun katkaisupiste 17.12.2009, seurantaa 15,5 kuukautta) osoittivat sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienentyneen 62 % lenalidomidin eduksi (HR = 0,38; 95 % CI 0,27, 0,54; p < 0,001). Kokonais-PFS:n mediaani oli 33,9 kuukautta (95 % CI -, -) lenalidomidiryhmässä vs. 19,0 kuukautta (95 % CI 16,2, 25,6) lumelääkeryhmässä.

Etu PFS:n suhteen havaittiin sekä potilaiden alaryhmässä, jossa saavutettiin täydellinen vaste, että potilaiden alaryhmässä, jossa ei ollut saavutettu täydellistä vastetta.

Taulukossa 7 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1.2.2016 mennessä saatuihin tietoihin.

#### **Taulukko 7: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	Lenalidomidi (N = 231)	Lumelääke (N = 229)
<b>Tutkijan arvioima PFS</b>		
PFS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9, 71,7)	<b>29,4</b> (20,7, 35,5)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,76); < 0,001	

<b>PFS2<sup>c</sup></b>		
PFS2:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3, 101,8)	<b>52,8</b> (41,3; 64,0)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,78); < 0,001	
<b>Yleinen eloonjääminen</b>		
OS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8, NE)	<b>84,2</b> (71,0, 102,7)
8 vuoden eloonjäämisprosentti (keskivirhe)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46, 0,81); < 0,001	
<b>Seuranta</b>		
Mediaani <sup>f</sup> (min, max) kuukausina: kaikki eloon jääneet potilaat	<b>81,9</b> (0,0, 119,8)	<b>81,0</b> (4,1; 119,5)

CI = luottamusväli, HR = riskisuhde, max = suurin; min = pienin, NE = ei arvioitavissa, OS = yleinen eloonjääminen, PFS = elinaika ilman taudin etenemistä. <sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin. <sup>b</sup> Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-ranktestiin.

<sup>e</sup> Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2). Lenalidomidi, jota sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkeryhmästä siirtyneet tutkittavat saivat ennen sairauden etenemistä, ei ollut toisen linjan hoitoa.

<sup>f</sup> Kaikkien eloon jääneiden tutkimushenkilöiden seurannan mediaani autologisen kantasolusiirron jälkeen.

**Tiedonkeruun katkaisupisteet:** 17.12.2009 ja 1.2.2016

*IFM 2005-02*

Tutkimukseen hyväksyttiin diagnostihetkellä alle 65-vuotiaat potilaat, joille oli tehty autologinen kantasolusiirto ja jotka olivat hematologisen toipumisen aikaan saavuttaneet vähintään vakaan vasteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lenalidomidilla tai lumelääkkeellä (10 mg vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28; jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annosta rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan vuorokaudessa). Tämän jälkeen annettiin kahden lenalidomidikuurin vakautushoito (25 mg vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1–28). Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksessa ei selvitetty vaikutusta yleisen eloonjäämisen päätetapahtumaan. Yhteensä 614 potilasta satunnaistettiin: 307 potilasta lenalidomidiryhmään ja 307 lumelääkeryhmään.

Kliinisten tutkimusten seurantatoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnysarvo ylitettiin. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkeryhmässä olleet potilaat eivät siirtyneet saamaan lenalidomidia ennen sairauden etenemistä. Lenalidomidiryhmä lopetettiin ehkäisevänä turvallisuustoimena sen jälkeen kun uusien primaarikasvainten esiintyvyydessä oli havaittu epätasapaino (ks. kohta 4.4).

PFS-tulokset sokkoutuksen purkamisen aikaan, ennalta suunnitellun välianalyysin jälkeen käyttäen tiedonkeruun katkaisupistettä 7.7.2010 (31,4 kuukauden seuranta) osoittivat sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienentyneen 48 % lenalidomidiryhmän hyväksi (HR = 0,52; 95 % CI 0,41, 0,66; p < 0,001). Kokonais-PFS:n mediaani oli 40,1 kuukautta (95 % CI 35,7, 42,4) lenalidomidiryhmässä vs. 22,8 kuukautta (95 % CI 20,7, 27,4) lumelääkeryhmässä.

Etä PFS:n suhteen oli pienempi potilaiden alaryhmässä, jossa saavutettiin täydellinen vaste, kuin potilaiden alaryhmässä, jossa ei ollut saavutettu täydellistä vastetta.

Päivitetty elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) käyttäen tiedonkeruun katkaisupistettä 1.2.2016 (96,7 kuukautta seuranta) osoittaa edelleen etua PFS:n osalta: HR = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68;  $p < 0,001$ ). Kokonais-PFS:n mediaani oli 44,4 kuukautta (39,6, 52,0) lenalidomidiryhmässä vs. 23,8 kuukautta (95 % CI 21,2, 27,3) lumelääkeryhmässä. PFS2:lle havaittu HR oli 0,80 (95 % CI 0,66, 0,98;  $p = 0,026$ ) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonais-PFS2:n mediaani oli 69,9 kuukautta (95 % CI 58,1, 80,0) lenalidomidiryhmässä vs. 58,4 kuukautta (95 % CI 51,1, 65,0) lumelääkeryhmässä. Havaittu HR yleiselle eloonjäämiselle (OS) oli 0,90: (95 % CI 0,72, 1,13;  $p = 0,355$ ) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Yleisen eloonjäämisen mediaani oli 105,9 kuukautta (95 % CI 88,8, -) lenalidomidiryhmässä vs. 88,1 kuukautta (95 % CI 80,7, 108,4) lumelääkeryhmässä.

- Lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

SWOG S0777 -tutkimuksessa arvioitiin bortetsomibin lisäämistä lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään aloitushoittoon aiemmin hoitamattomia multippleliä myeloomaa sairastaville potilaille, jotka joko eivät soveltuneet siirteen saajiksi tai soveltuivat siirteen saajiksi, mutta joille ei suunniteltu välitöntä kantasolusiirtoa. Aloitushoidon jälkeen annettiin Rd-hoitoa (lenalidomidia ja deksametasonia) taudin etenemiseen saakka.

Lenalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (Rvd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–14, bortetsomibia 1,3 mg/m<sup>2</sup> laskimoon toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 4, 8 ja 11 ja deksametasonia 20 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. 21 vuorokauden hoitosykliä annettiin enintään kahdeksan (24 viikkoa). Lenalidomidi ja deksametasoni (Rd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. 28 vuorokauden hoitosykliä annettiin enintään kuusi (24 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 523 potilasta, joista 263 potilasta satunnaistettiin Rvd-ryhmään ja 260 potilasta Rd-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa oli tasapainotettu hyvin hoitoryhmien välillä.

IRAC-toimikunnan arvioimat PFS-tulokset ensisijaisen analyysin yhteydessä (tiedonkeruun katkaisupiste 5.11.2015, seuranta 50,6 kuukautta) osoittivat taudin etenemisen tai kuoleman riskin pienentyneen 24 % Rvd-hoidon eduksi (HR = 0,76; 95 % CI 0,61, 0,94;  $p = 0,010$ ). Kokonais-PFS:n mediaani oli 42,5 kuukautta (95 % CI 34,0, 54,8) Rvd-ryhmässä vs. 29,9 kuukautta (95 % CI 25,6, 38,2) Rd-ryhmässä. Etu todettiin riippumatta kantasolusiirtoon soveltuvuudesta.

Tutkimuksen tulokset (tiedonkeruun katkaisupiste 1.12.2016, kaikkien eloon jääneiden potilaiden seuranta-ajan mediaani 69,0 kuukautta) on esitetty taulukossa 8. Etu Rvd-hoidon hyväksi todettiin riippumatta kantasolusiirtoon soveltuvuudesta.



**Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	Aloitushoito	
	<b>RVd</b> <b>(3 viikon sykli x 8) (N</b> <b>= 263)</b>	<b>Rd</b> <b>(4 viikon sykli x 6) (N</b> <b>= 260)</b>
<b>IRAC-toimikunnan arvioima PFS (kuukautta)</b>		
PFS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>41,7</b> (33,1, 51,5)	<b>29,7</b> (24,2, 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>	<b>0,76</b> (0,62, 0,94); 0,010	
<b>Yleinen eloonjääminen (kuukautta)</b>		
OS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>89,1</b> (76,1, NE)	<b>67,2</b> (58,4, 90,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>e</sup>	<b>0,72</b> (0,56, 0,94); 0,013	
<b>Vaste – n (%)</b>		
Yleinen vaste: CR, VGPR tai PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Seuranta (kuukautta)</b>		
Mediaani <sup>e</sup> (min, max): kaikki potilaat	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä.

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>b</sup> Mediaanin kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskiteheyksien malliin, jonka avulla verrattiin hoitoryhmiin (RVd:Rd) liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

<sup>e</sup> Seuranta-ajan mediaani laskettiin satunnaistamispäivästä.

Tiedonkeruun katkaisupiste: 1.12.2016.

Päivitetyt yleistä eloonjäämistä koskevat tulokset (tietojen katkaisupiste 1.5.2018, eloon jääneiden potilaiden seuranta-ajan mediaani 84,2 kuukautta) osoittivat yleistä eloonjäämistä koskevan edun RVd-hoidon hyväksi jatkuneen (HR = 0,73; 95 % CI 0,57, 0,94; p = 0,014). Elossa olevien tutkittavien osuus 7 vuoden jälkeen oli RVd-ryhmässä 54,7 % ja Rd-ryhmässä 44,7 %.

• Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen III avoimessa, satunnaistetussa, kolmen ryhmän monikeskustutkimuksessa (MM-020) potilailla, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita tai jos he olivat iältään tätä nuorempia, he eivät olleet soveltuneet kantasolusiirtoon siksi, että he kieltäytyivät kantasolusiirrosta tai kantasolusiirto ei ole potilaalle saatavissa kustannusten tai jonkin muun syyn vuoksi. Tutkimuksessa (MM-020) lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (Rd), jota annettiin

kahtena eripituisena jaksona (taudin etenemiseen saakka [Rd-ryhmä] tai enintään kahdeksanatoista 28 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä [72 viikkoa, Rd18-ryhmä]), verrattiin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään (MPT), jota annettiin enintään kahtenatoista 42 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä (72 viikkoa). Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen kolmesta hoitoryhmästä.

Potilaat jaettiin satunnaistamisen yhteydessä iän ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  vuotta), ISS-vaiheen (ISS-vaiheet I ja II vs. ISS-vaihe III) ja maan mukaan.

Rd- ja Rd18-ryhmien potilaat ottivat lenalidomidia tutkimussuunnitelman mukaisesti 25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21. Deksametasonia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Aloitusannos ja annosohjelma säädettiin Rd- ja Rd18-ryhmissä iän ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohta 4.2). Yli 75-vuotiaat potilaat saivat deksametasonia 20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana antikoagulanttiprofylaksiaa (pienimolekyylinen hepariini, varfariini, hepariini, pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 1 623 potilasta, joista 535 potilasta satunnaistettiin Rd-ryhmään, 541 potilasta Rd18-ryhmään ja 547 potilasta MPT-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa oli tasapainotettu hyvin kaikissa kolmessa ryhmässä. Tutkittavilla oli yleisesti ottaen pitkälle edennyt sairaus: koko tutkimuspopulaatiosta 41 %:lla oli ISS-vaihe III ja 9 %:lla vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min). Iän mediaani kolmessa ryhmässä oli 73 vuotta.

Elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS), PFS2:ta ja yleistä eloonjäämistä (OS) koskeva päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisupiste 3.3.2014), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seurantaajan mediaani oli 45,5 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 9.

**Taulukko 9. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>Tutkijan arvioima PFS (kuukausina)</b>			
PFS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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		
<b>PFS2<sup>e</sup> (kuukausina)</b>			
PFS2:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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		
<b>Yleinen eloonjääminen (kuukausina)</b>			

OS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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		
Seuranta (kuukausina)			
Mediaani <sup>f</sup> (min, max) kuukausina: kaikki potilaat	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Myeloomavaste<sup>g</sup> n (%)</b>			
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)
Yleinen vaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Vasteen kesto (kuukausina)<sup>h</sup></b>			
Mediaani <sup>a</sup> (95 % CI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = myeloomahoito; CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; d = pieniannoksinen deksametasoni; HR = riskisuhde; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalaani; max = suurin; min = pienin; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; P = prednisoni; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; Rd = Rd-hoitoa annetaan taudin dokumentoituun etenemiseen saakka; Rd18 = Rd-hoitoa annetaan  $\geq 18$  hoitosykliä; SE = keskivirhe; T = talidomidi; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*); vs. = verrattuna. <sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin. <sup>b</sup> Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysmalliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-ranktestiin. <sup>e</sup> Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2).

<sup>f</sup> Mediaani on yksiuolteinen tunnusluku, jota ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

<sup>g</sup> Paras vastearvio tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määritykset), tiedonkeruun katkaisupiste = 24.5.2013. <sup>h</sup> Tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013.

- Lenalidomidi yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa ja sen jälkeinen ylläpitohoito potilailla, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (MM-015), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kolmen rinnakkaisryhmän monikeskustutkimus, ja johon osallistui vähintään 65-vuotiaita potilaita, joiden seerumin kreatiinipitoisuus oli  $< 2,5$  mg/dl. Tutkimuksessa lenalidomidin käyttöä yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa joko ylläpitohoitona annetun lenalidomidin kanssa tai ilman ylläpitohoitona annettua lenalidomidia taudin etenemiseen saakka verrattiin melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon enintään 9 hoitosyklin ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat ositettiin satunnaistamalla iän ( $\leq 75$  vuotta vs.  $> 75$  vuotta) ja vaiheen mukaan (ISS; vaiheet I ja II vs. vaihe III).

Tutkimuksessa tutkittiin MPR-yhdistelmähoidon (0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4; 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21) käyttöä induktiohoitona enintään 9 hoitosyklin ajan. Potilaat, jotka saivat hoitoa kaikkien 9 syklin ajan tai jotka eivät päässeet

9 sykliin asti, koska eivät sietäneet hoitoa, siirtyivät ylläpitohoitoon, jossa he saivat 10 mg lenalidomida suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21 taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 459 potilasta, joista 152 potilasta satunnaistettiin MPR+R-ryhmään, 153 potilasta MPR+p-ryhmään ja 154 potilasta MPp+p-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa kaikissa kolmessa ryhmässä; noin 50 %:lla kuhunkin ryhmään satunnaistetuista potilaista oli seuraavat ominaisuudet: ISS-vaihe III ja kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min. Iän mediaani MPR+R- ja MPR+p-ryhmissä oli 71 vuotta ja MPp+p-ryhmässä 72 vuotta.

PFS:n, PFS2:n ja yleisen eloonjäämisen (OS) analyysissä (tiedonkeruun katkaisupiste huhtikuu 2013) kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 10:

**Taulukko 10. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaisiedoista**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp+p (N = 154)</b>
<b>Tutkijan arvioima PFS (kuukausina)</b>			
PFS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % CI]; p-arvo			
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		
<b>PFS2 - (kuukausina)<sup>a</sup></b>			
PFS2:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % CI]; p-arvo			
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		
<b>Yleinen eloonjääminen (kuukausina)</b>			
OS:n mediaani <sup>a</sup> kuukausina (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI]; p-arvo			
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		
Seuranta (kuukausina)			
Mediaani (min, max): kaikki potilaat	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Tutkijoiden arvioima myelooman vasteluku n (%)</b>			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)

PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Vakaa tauti (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei arvioitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukausina)</b>			
Mediaani <sup>a</sup> (95 % CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; p = lumelääke; P = prednisoni;

PD = taudin eteneminen; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; SD = vakaa tauti; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*). <sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>□</sup> PFS2 (eksploraatiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikeen mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myeloomahoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan.

### *Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset*

Vaiheen III avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään.

Lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa ensimmäisen neljän 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä tutkimuslääkityksen anto keskeytettiin vähintään kerran 20 potilaalla (9,1 %) verrattuna 65 potilaaseen (29,3 %) lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä.

Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden kuolleisuuden todettiin *post hoc*-analyysissa olevan lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä (6,8 %, 15/220) pienempi verrattuna lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saaneeseen ryhmään (19,3 %, 43/223), kun seuranta-ajan mediaani oli 72,3 viikkoa.

Pidemmässä seurannassa ero yleisessä eloonjäämisessä lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin hyväksi kuitenkin pienenee.

### *Multipplel myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa*

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla. MM-009- ja MM-010-tutkimuksessa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista 353 potilaasta 45,6 % oli vähintään 65-vuotiaita. MM-009- ja MM-010-tutkimuksissa arvioituista 704 potilaasta 44,6 % oli vähintään 65-vuotiaita.

Kummassakin tutkimuksessa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (len/deks) saaneen ryhmän potilaat saivat 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa vuorokausina 1–21 ja kaltaistetun lumelääkekapselin kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 22–28. Lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmää (lumelääke/deks) saaneen ryhmän potilaat ottivat yhden lumelääkekapselin kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–28.

Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat 40 mg deksametasonia suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana. Deksametasoniannosta pienennettiin 40 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4 neljän ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa hoitoa oli tarkoitus jatkaa sairauden etenemiseen saakka. Kummassakin tutkimuksessa annoksen muuttaminen oli sallittua kliinisten ja laboratoriolöydösten perusteella.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (*time to progression*, TTP). MM-009-tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 353 potilasta; 177 len/deks-ryhmässä ja 176 lumelääke/deksryhmässä. MM-010-tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 351 potilasta; 176 len/deks-ryhmässä ja 175 lumelääke/deks-ryhmässä.

Kummassakin tutkimuksessa demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet ennen hoitoa olivat samankaltaiset len/deks- ja lumelääke/deks-ryhmissä. Kummankin potilasryhmän iän mediaani oli 63 vuotta, ja miesten ja naisten lukumäärän välinen suhde oli samankaltainen. ECOG-suorituskyky (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli samankaltainen ryhmien välillä, samoin kuin aiempien hoitojen määrä ja tyyppi.

Kummankin tutkimuksen ennalta suunniteltu välianalyysi osoitti, että len/deks oli ensisijaisen tehon päätetapahtuman (*time to progression*, TTP) (mediaani seuranta-aika 98,0 viikkoa) osalta tilastollisesti merkitsevästi parempi ( $p < 0,00001$ ) kuin pelkkä deksametasoni. Myös täydellinen vasteluku ja yleinen vasteluku olivat kummankin tutkimuksen len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suuremmat kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Näiden analyysien tulokset johtivat tämän jälkeen kummankin tutkimuksen sokkoutuksen purkamiseen, jotta lumelääke/deks-ryhmän potilailla oli mahdollisuus saada hoitoa len/deks-yhdistelmällä.

Laajennettu tehon seuranta-analyysi tehtiin mediaanin seuranta-ajan ollessa 130,7 viikkoa. Taulukossa 11 on yhteenveto tehon seuranta-analyysien tuloksista – yhdistetyt MM-009- ja MM-010-tutkimukset.

Tässä laajennetussa yhdistetyssä seuranta-analyysissä len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ( $N = 353$ ) taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 60,1 viikkoa (95 % CI: 44,3, 73,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmää saaneilla potilailla ( $N = 351$ ) 20,1 viikkoa (95 % CI: 17,7, 20,3). Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani oli len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 48,1 viikkoa (95 % CI: 36,4, 62,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 20,0 viikkoa (95 % CI: 16,1, 20,1). Hoidon keston mediaani oli 44,0 viikkoa (min: 0,1, max: 254,9) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla ja 23,1 viikkoa (min: 0,3, max: 238,1) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla. Täydellinen vaste (*complete response*, CR), osittainen vaste (*partial response*, PR) ja yleinen vaste (CR+PR) pysyvät kummassakin tutkimuksessa len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suurempina kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Yleinen mediaani eloonjäämisluku on yhdistettyjen tutkimusten laajennetussa seuranta-analyysissä 164,3 viikkoa (95 % CI: 145,1, 192,6) len/deksyhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 % CI: 113,1, 161,7) lumelääke/deksyhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Siitä huolimatta, että 170 potilasta 351:stä lumelääke/deksyhdistelmää saamaan satunnaistetuista potilaista sai lenalidomidia taudin etenemisen jälkeen tai tutkimusten sokkoutuksen purkamisen jälkeen, yleisen eloonjäämisluvun yhdistetty analyysi osoitti eloonjäämisen olleen len/deks-yhdistelmähoidossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009],  $p = 0,045$ ).

**Taulukko 11. Yhteenveto tehon analyysien tuloksista laajennetun seurannan tie donkeruun katkaisupisteissä – yhdistetyt tutkimukset MM-009 ja MM-010 (katkaisupisteet 23.7.2008 ja 2.3.2008)**

<b>Pääte tapahtuma</b>	<b>len/deks (N = 353)</b>	<b>lumelääke/deks (N = 351)</b>	
<b>Aika tapahtumaan</b>			<b>HR [95 % CI], p-arvo<sup>a</sup></b>
Aika taudin etenemiseen Mediaani [95 % CI], viikkoina	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Elinaika ilman taudin etenemistä Mediaani [95 % CI], viikkoina	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
Yleinen eloonjääminen Mediaani [95 % CI], viikkoina Yhden vuoden yleinen eloonjäämisluku	164,3 [145,1, 192,6] 82 %	136,4 [113,1, 161,7] 75 %	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
<b>Vaste prosentti</b>			<b>Vetosuhde [95 % CI], p-arvo<sup>b</sup></b>
Yleinen vasteluku [n, %] Täydellinen vasteluku [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: Kaksisuuntainen log rank -testi vertaamalla eloonjääntilukuja hoitoryhmien välillä. b: Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

### Folikulaarinen lymfooma

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoidossa rituksimabin kanssa rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään verrattuna arvioitiin relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa, mukaan lukien follikulaarista lymfoomaa, sairastavilla potilailla vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Tutkimuksessa satunnaistettiin suhteessa 1:1 yhteensä 358 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli tutkijan tai paikallisen patologin arvioima, histologisesti vahvistettu marginaalivyöhykkeen lymfooma tai asteen 1, 2 tai 3a follikulaarinen lymfooma (CD20-positiivinen virtausytometrian tai histokemiallisen tutkimuksen perusteella). Tutkittavat olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä systeemistä solunsalpaajahoitoa, immunoterapiaa tai kemoimmunoterapiaa.

Lenalidomidia annettiin 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien ensimmäisten 21 vuorokauden ajan 12 hoitosyklin ajan tai kunnes ilmeni liiallista toksisuutta. Rituksimabiannos oli 375 mg/m<sup>2</sup> viikoittain ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan perusteella.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat hoitoryhmissä samankaltaiset.

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli verrata lenalidomidin tehoa yhdistelmähoidossa rituksimabin kanssa rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta asteen 1, 2

tai 3a follikulaarista lymfoomaa tai marginaalivyöhykkeen lymfoomaa sairastavilla tutkittavilla. Tehon määrittäminen perustui elinaikaan ilman taudin etenemistä (PFS), joka oli tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. PFS:n arvioinnista vastasi riippumaton arviointitoimikunta (IRC), joka käytti arvioinnissa 2007 International Working Group (IWG) -kriteerejä lukuun ottamatta positroniemissiotomografiaa (PET).

Tutkimuksen toissijaiset tavoitteet olivat lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmän turvallisuuden vertaaminen rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään sekä lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmän tehon vertaaminen rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään seuraavia muita tehoparametrejä käyttäen:

kokonaisvasteprosentti (ORR), täydellisen vasteen (CR) prosentti ja vasteen kesto (DoR) IWG 2007 -kriteerien mukaan lukuun ottamatta PET-kuvausta sekä kokonaiselossaoloa (OS).

Koko populaatiota (sekä follikulaarinen lymfooma että marginaalivyöhykkeen lymfooma) koskevat tulokset osoittivat tutkimuksen saavuttaneen ensisijaisen päätetapahtuman eli PFS:n mediaanikestoltaan 28,3 kuukauden seurannan jälkeen (riskisuhde [HR] 0,45 [95 % luottamusväli 0,33; 0,61], p-arvo < 0,0001). Follikulaarista lymfoomaa sairastavien populaatiota koskevat tehotulokset on esitetty taulukossa 12.

**Taulukko 12: Yhteenveto tehoa koskevista tiedoista follikulaarisessa lymfoomassa – tutkimus CC-5013-NHL-007**

	Follikulaarinen lymfooma (N = 295)	
	Lenalidomidi ja rituksimabi (N = 147)	Lumelääke ja rituksimabi (N = 148)
<b>Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (EMAn sensurointisäännöt)</b>		
PFS-mediaani <sup>a</sup> (95 % lv) (kuukautta)	39,4 (25,1; Ei arv.)	13,8 (11,2; 16,0)
HR (95 % lv)	0,40 (0,29; 0,55) <sup>b</sup>	
p-arvo	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Objektiivinen vaste<sup>d</sup> (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)</b> 95 % lv <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
<b>Täydellinen vaste<sup>d</sup>, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)</b> 95 % lv <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
<b>Vasteen kesto<sup>d</sup> (mediaani) (kuukautta)</b> 95 % lv <sup>a</sup>	36,6 (24,9; Ei arv.)	15,5 (11,2; 25,0)
<b>Kokonaiselossaolo<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
OS-osuus 2 vuoden kohdalla %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR (95 % lv)	0,45 (0,22; 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Seuranta</b>		
Seurannan mediaanikesto (minimi; maksimi) (kuukautta)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

<sup>a</sup> Mediaani-estimaatti perustuu Kaplan–Meier-analyysiin.

<sup>b</sup> Riskisuhde ja sen luottamusväli perustuvat osittamattomaan Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin.

<sup>c</sup> P-arvo perustuu log-rank-testiin.



<sup>d</sup> Toissijaiset ja eksploratiiviset päätetapahtumat eivät ole  $\alpha$ -kontrolloituja.

<sup>e</sup> Mediaanikestoltaan 28,6 kuukauden seuranta-ajan jälkeen 11 potilasta R<sup>2</sup>-ryhmässä ja 24 potilasta verrokkiryhmässä oli kuollut.

<sup>f</sup> Tarkka luottamusväli binomijakaumalle.

### Follikulaarinen lymfooma rituksimabiin reagoimattomilla potilailla

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Tutkimuksen aloitushoitajakseen, jossa lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmää annettiin 12 hoitosyklin ajan, osallistui yhteensä 232 vähintään 18-vuotiasta tutkittavaa, joilla oli tutkijan tai paikallisen patologin arvioima, histologisesti vahvistettu follikulaarinen lymfooma (aste 1, 2, 3a tai marginaalivyöhykkeen lymfooma). Tutkittavat, jotka olivat saavuttaneet täydellisen tai vahvistamattoman täydellisen vasteen (CR/CRu), osittaisen vasteen (PR) tai vakaan taudin (SD) induktiohoitajakson lopussa, satunnaistettiin ylläpitohoitajakseen. Kaikkien tutkimukseen otettujen tutkittavien oli täytynyt saada aiemmin vähintään yhtä systeemistä lymfoomahoitoa.

NHL-007-tutkimuksesta poiketen NHL-008-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka eivät olleet reagoineet rituksimabihoitoon (ei vastetta tai relapsi 6 kuukauden kuluessa rituksimabihoidosta) tai rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmään.

Induktiohoitajaksossa lenalidomidia annettiin 20 mg toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan tai kunnes ilmeni liiallista toksisuutta, potilas perui suostumuksensa tai tauti eteni. Rituksimabia annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> viikoittain ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) ja sen jälkeen joka toisen 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokautena 1 (hoitosyklit 3, 5, 7, 9 ja 11) enintään 12 hoitosyklin ajan. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan perusteella.

Esitetyt tiedot perustuvat yhden hoitoryhmän käsittänyttä induktiohoitajaksota koskevaan välianalyysiin. Tehon määrittäminen perustui ensisijaiseen päätetapahtumaan, joka oli parhaan vasteen mukainen ORR. Se määritettiin käyttämällä muokattuja 1999 International Working Group (IWG) -vastekriteerejä. Toissijainen tavoite oli arvioida muita tehoparametreja, kuten vasteen kestoa (DoR).

**Taulukko 13: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaisiedoista (induktiohoitajakso) – tutkimus CC-5013-NHL-008**

	Kaikki tutkittavat			Follikulaarista lymfoomaa sairastavat tutkittavat		
	Yhteensä N = 187 <sup>a</sup>	Refraktorisuus rituksimabille: Kyllä N = 77	Refraktorisuus rituksimabille: Ei N = 110	Yhteensä N = 148	Refraktorisuus rituksimabille: Kyllä N = 60	Refraktorisuus rituksimabille: Ei N = 88
ORR, n (%) (CR + CRu + PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR + CRu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Vasteen saavuttaneiden määrä</b>	<b>N = 127</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 82</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 69</b>
<b>% tutkittavista, joiden DoR<sup>b</sup> oli</b>	<b>93,0 (85,1; 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0; 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9; 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5; 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8; 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0; 97,9)</b>

<b>≥ 6 kuukautta (95 % lv)<sup>c</sup></b>						
<b>% tutkittavista, joiden DoR<sup>b</sup> oli ≥ 12 kuukautta (95 % lv)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4; 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2; 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5; 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5; 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0; 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8; 91,0)</b>

DoR = vasteen kesto; lv = luottamusväli

<sup>a</sup> Ensijainen analyysipopulaatio tässä tutkimuksessa oli potilaat, joilla induktiohoidon teho oli arvioitavissa (IEE-populaatio).

<sup>b</sup> Vasteen keston määritelmä on aika (kuukautta) ensimmäisestä vasteesta (vähintään PR) dokumentoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin.

<sup>c</sup> Tilastotiedot perustuvat Kaplan–Meierin menetelmään. 95 % luottamusväli perustuu Greenwoodin kaavaan.

Huom. Analyysi koskee ainoastaan tutkittavia, jotka saavuttivat PR:n tai sitä paremman vasteen induktiohoidon ensimmäisen antopäivän jälkeen ja ennen mahdollista ylläpitohoitajakson aikaista hoitoa ja myöhempää induktiohoitajakson aikaista lymfoomahoitoa. Prosenttiosuus perustuu vasteen saavuttaneiden kokonaismäärään.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lenalidomidille valmistekohtaisen vapautuksen, joka koskee kypsiin B-solujen kasvainten hoitoa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Lenalidomidi sisältää asymmetrisen hiiliatomin, minkä vuoksi se voi esiintyä optisesti aktiivisina muotoina S(-) ja R(+). Lenalidomidi on valmistettu raseemisena seoksena. Lenalidomidi on yleensä liukoisempi orgaanisiin liuottimiin, mutta liukenee parhaiten 0,1 N HCl-puskuriin.

### Imeytyminen

Lenalidomidi imeytyy nopeasti suun kautta otettuna tyhjään vatsaan terveillä vapaaehtoisilla, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 0,5–2 tuntia annoksen jälkeen. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenevät suhteessa annoksen suurentamiseen sekä potilailla että terveillä vapaaehtoisilla. Useiden annosten anto ei aiheuta merkittävää lääkevalmisteen kumuloitumista. Lenalidomidin S- ja R-enantiomeerien suhteelliset altistukset plasmassa ovat 56 % ja vastaavasti 44 %.

Runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian samanaikainen nauttaminen vähentää imeytymisen tasoa terveillä vapaaehtoisilla, jolloin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pienenee noin 20 % ja plasman huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) laskee noin 50 %. Pääasiallisissa, lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta määrittävissä multipelien myeloomaa koskevilla rekisteröintitutkimuksissa lääkevalmistetta annosteltiin kuitenkin aterioista riippumatta. Lenalidomidi voidaan näin ollen annostella joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen

(<sup>14</sup>C)-lenalidomidin sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä *in vitro*, kun keskimääräinen plasman proteiineihin sitoutuminen oli 23 % multipelien myeloomaa sairastavilla potilailla ja 29 % terveillä vapaaehtoisilla.

Lenalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä (<0,01 % annoksesta) 25 mg/vrk -annostelun jälkeen eikä lääkevalmistetta voida todeta terveen potilaan siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkeaineen käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Ihmisen soluilla *in vitro* tehdyt metaboliatutkimukset osoittavat, että lenalidomidi ei metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä, mikä viittaa siihen, että lenalidomidin antaminen sytokromi P450 -entsyymejä estävien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti johda ihmisellä lääkevalmisteiden metabolisiin yhteisvaikutuksiin. Tutkimukset *in vitro* osoittavat, ettei lenalidomidi estä entsyymejä CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A tai UGT1A1. Lenalidomidista ei näin ollen todennäköisesti aiheudu kliinisesti oleellisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa.

Tutkimukset *in vitro* osoittavat, ettei lenalidomidi ole seuraavien substraatti: rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP), monilääkeresistenssiproteiinin (MRP) kuljettajaproteiinit MRP1, MRP2 ja MRP3, orgaanisten anionien kuljettajaproteiinit (OAT) OAT1 ja OAT3, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1 (OATP1B1), orgaanisten kationien kuljettajaproteiinit (OCT) OCT1 ja OCT2, MATE-proteiini (*multidrug and toxin extrusion protein*) MATE1 ja uudet orgaanisten kationien kuljettajat (OCTN) OCTN1 ja OCTN2.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei lenalidomidilla ole estävää vaikutusta ihmisen sappisuolapumppuun (BSEP:hen), BCRP:hen, MRP2:een, OAT1:een, OAT3:een, OATP1B1:een, OATP1B3:een ja OCT2:een.

Suurin osa lenalidomidista eliminoituu erittymällä virtsaan. Munuaisten erityksen osuus kokonaispuhdistumasta potilailla, joilla oli normaali munuaistoiminta, oli 90 %, ja 4 % lenalidomidista erittyi ulosteen kautta.

Lenalidomidin metabolia on vähäistä, sillä 82 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Hydroksilenalidomidi edustaa 4,59 %:a ja N-asetyyllenalidomidi 1,83 %:a erittyvästä annoksesta. Lenalidomidin munuaishuuhdistuma on suurempaa kuin glomerulaarinen suodattumisnopeus ja se siis ainakin erittyy aktiivisesti jossain määrin.

Annoksia 5–25 mg/vrk käytettäessä puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia terveillä vapaaehtoisilla ja vaihtelee multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla 3 tunnista 5 tuntiin.

### Iäkkäät

Erityisiä lenalidomidin farmakokinetiikkaa iäkkäillä potilailla arvioivia tutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei ikä vaikuta lenalidomidin puhdistumaan (altistukseen plasmassa) 39–85-vuotiailla. Koska munuaisten vajaatoimintaa esiintyy todennäköisemmin iäkkäillä potilailla, annos tulee valita harkiten ja munuaistoiminnan seuranta on suositeltavaa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Lenalidomidin farmakokinetiikkaa tutkittiin muusta kuin syöpäsairaudesta johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Munuaisten toiminnan luokitteluun käytettiin tässä tutkimuksessa kahta menetelmää: 24 tunnin aikana mitattu virtsan kreatiniinipuhdistuma ja kreatiniinipuhdistuman arvioiminen Cockcroft-Gaultin kaavaa käyttäen. Tulokset osoittavat, että munuaistoiminnan heiketessä (< 50 ml/min) lenalidomidin kokonaispuhdistuma pienenee samassa suhteessa ja johtaa AUC-arvon suurenemiseen. AUC suureni keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4kertaiseksi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkimuspotilailla 5-kertaiseksi verrattuna

niiden tutkimuspotilaiden ryhmään, jossa munuaisten toiminta oli normaali tai esiintyi lievää munuaisten vajaatoimintaa. Lenalidomidin puoliintumisaika pidentyi noin 3,5 tunnista henkilöillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min, yli 9 tuntiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt arvoon < 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan muuttanut lenalidomidin oraalista imeytymistä. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli samankaltainen terveillä tutkittavilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöstä poistui noin 30 % lääkevalmisteesta. Suositellut annosmuutokset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kuvataan kohdassa 4.2.

### Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (N = 16, kokonaisbilirubiini > 1 – ≤ 1,5 x viitealueen yläraja tai ASAT > viitealueen yläraja). Analyysit osoittivat, ettei lievä maksan vajaatoiminta vaikuta lenalidomidin puhdistumaan (altistukseen plasmassa). Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

### Muut sisäsyntyiset tekijät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei painolla (33–135 kg), sukupuolella, rodulla ja hematologisen syöpäsairauden tyypillä (multipple myelooma) ole kliinisesti oleellista vaikutusta lenalidomidin puhdistumaan aikuisilla potilailla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Alkion/sikiön kehitystä selvittänyt tutkimus suoritettiin apinoilla, joille annettiin lenalidomidia annoksina, jotka olivat vähintään 0,5 mg/kg/vrk ja enintään 4 mg/kg/vrk. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että lenalidomidi aiheutti ulkoisia epämuodostumia, mukaan lukien peräaukon puuttumisen sekä ylä- ja alaraajojen epämuodostumia (raajojen jonkin osan taipuminen, lyhentyminen, epämuodostuminen, virhekiertymä ja/tai puuttuminen, oligo- ja/tai polydaktylia) vaikuttavaa ainetta raskauden aikana saaneiden naaraspuolisten apinoiden jälkeläisissä.

Yksittäisillä sikiöillä havaittiin myös erilaisia viskeraalisia vaikutuksia (värjäntyminen, punaisia pesäkkeitä eri elimissä, vähäistä väritöntä massaa eteiskammion yläpuolella, pieni sappirakko, epämuodostunut pallean väliseinä).

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrsijöillä > 2 000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75, 150 ja 300 mg/kg/vrk enintään 26 viikon ajan johti hoitoon liittyvän munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan lisääntymiseen kaikkien kolmen annoksen yhteydessä, merkittävimmin naarailla. Suurimman haitattoman annoksen (*no observed adverse effect level*, NOAEL) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta annettuna 4 ja 6 mg/kg/vrk enintään 20 viikon ajan sai aikaan kuolleisuutta ja merkittävää toksisuutta (huomattava painon lasku, veren puna- ja valkosolujen sekä trombosyyttien väheneminen, monielinverenvuoto, maha-suolikanavan tulehdus sekä imukudos- ja luuydinatrofia). Apinoille toistuvasti suun kautta annettu 1 ja 2 mg/kg/vrk enintään yhden vuoden ajan aiheutti korjautuvia muutoksia luuytimen soluihin, myeloidisten/erytroidisten solujen suhteen vähäistä pienenemistä ja kateenkorvan surkastumista. Lievää veren valkosolumäärän suppressiota havaittiin annoksella 1 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurin piirtein samaa annosta ihmisellä perustuen AUC-vertailuihin.

Mutageenisuustutkimuksissa *in vitro* (bakteerimutaatio, ihmisen lymfosyytit, hiiren lymfooma, syyrianhamsterin alkion solutransformaatio) ja *in vivo* (rotan mikrotuma) ei todettu lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeni- eikä kromosomitasolla. Lenalidomidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kehitystoksisuustutkimuksia on aiemmin tehty kaneilla. Näissä tutkimuksissa kaneille annettiin 3, 10 ja 20 mg/kg/vrk suun kautta. Annosriippuvaista keuhkojen keskilohkon puuttumista havaittiin annoksilla 10 ja 20 mg/kg/vrk ja munuaisten paikan siirtymistä havaittiin annoksella 20 mg/kg/vrk. Vaikka näitä havaittiin emolle toksisilla annoksilla, ne saattavat liittyä suoraan vaikutukseen. Pehmytkudoksen ja luuston muutoksia havaittiin sikiöillä annoksella 10 ja 20 mg/kg/vrk.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Laktoosi  
Mikrokiteinen selluloosa (E460) Kroskarmelloosinatrium (E468)  
Magnesiumstearaatti (E572)

#### Kapselin kuori

##### *Lenalidomide Cipla 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 25 mg kovat kapselit*

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)

##### *Lenalidomide Cipla 10 mg, 15 mg ja 20 mg kovat kapselit*

Indigokarmiini (E132)

##### *Lenalidomide Cipla 10 mg ja 20 mg kovat kapselit*

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### Painomuste

##### *Lenalidomide Cipla 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 25 mg kovat kapselit*

Shellakka  
Propyleeniglykoli  
Väkevä ammoniakkiliuos  
Musta rautaoksidi  
Kaliumhydroksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lenalidomide Cipla 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 25 mg kapselit on pakattu 7 kapselia sisältäviin PVC/Aclar-läpipainopakkausiin, joissa on alumiininen läpipainofolio.

Pakkauskoko: 7 ja 21.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kapseleita ei saa avata eikä murskata. Jos lenalidomidijauhetta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos lenalidomidia joutuu limakalvoille, altistunut alue on huuhteltava huolellisesti vedellä.

Terveydenhuoltohenkilöstön ja potilasta hoitavien henkilöiden on käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä käsitellessään läpipainopakkausta tai kapselia.

Käsittelyn jälkeen käsineet on poistettava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, pantava sinetöitävään polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Raskaana olevat tai raskautta epäilevät naiset eivät saa käsitellä läpipainopakkausta eivätkä kapselia (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on palautettava apteekkiin, jotta se voidaan hävittää turvallisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60,  
Box-19, 2018 Antwerp,  
Belgia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 37326  
10 mg: 37327  
15 mg: 37328  
20 mg: 37329  
25 mg: 37330

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.06.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lenalidomide Cipla 5 mg hårda kapslar

Lenalidomide Cipla 10 mg hårda kapslar

Lenalidomide Cipla 15 mg hårda kapslar

Lenalidomide Cipla 20 mg hårda kapslar

Lenalidomide Cipla 25 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenalidomide Cipla 5 mg hårda kapslar

Varje 5 mg kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.

Lenalidomide Cipla 10 mg hårda kapslar

Varje 10 mg kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.

Lenalidomide Cipla 15 mg hårda kapslar

Varje 15 mg kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.

Lenalidomide Cipla 20 mg hårda kapslar

Varje 20 mg kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.

Lenalidomide Cipla 25 mg hårda kapslar

Varje 25 mg kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.

Hjälpämnen med känd effekt

Lenalidomide Cipla 5 mg hårda kapslar

Varje 5 mg kapsel innehåller 147 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Cipla 10 mg hårda kapslar

Varje 10 mg kapsel innehåller 294 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Cipla 15 mg hårda kapslar

Varje 15 mg kapsel innehåller 120 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Cipla 20 mg hårda kapslar

Varje 20 mg kapsel innehåller 160 mg laktos (som vattenfri laktos).



### Lenalidomide Cipla 25 mg hårda kapslar

Varje 25 mg kapsel innehåller 200 mg laktos (som vattenfri laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Kapslar, hård

### Lenalidomide Cipla 5 mg hårda kapslar

Vitt till benvitt pulver i vit, hård gelatinkapsel i storlek "2" märkt med "Cipla 5 mg" i svart tryck på överdelen. Förseglad längd: 18,00 mm ± 0,30 mm.

### Lenalidomide Cipla 10 mg hårda kapslar

Vitt till benvitt pulver i blågrön-ljusgul, hård gelatinkapsel i storlek "0" märkt med "Cipla 10 mg" i svart tryck på överdelen. Förseglad längd: 21,70 mm ± 0,30 mm.

### Lenalidomide Cipla 15 mg hårda kapslar

Vitt till benvitt pulver i ljusblå-vit, hård gelatinkapsel i storlek "0" märkt med "Cipla 15 mg" i svart tryck på överdelen. Förseglad längd: 21,70 mm ± 0,30 mm.

### Lenalidomide Cipla 20 mg hårda kapslar

Vitt till benvitt pulver i blågrön-ljusblå, hård gelatinkapsel i storlek "0" märkt med "Cipla 20 mg" i svart tryck på överdelen. Förseglad längd: 21,70 mm ± 0,30 mm.

### Lenalidomide Cipla 25 mg hårda kapslar

Vitt till benvitt pulver i vit, hård gelatinkapsel i storlek "0" märkt med "Cipla 25 mg" i svart tryck på överdelen. Förseglad längd: 21,70 mm ± 0,30 mm.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Multipelt myelom

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

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

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

## Folikulärt lymfom

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling med lenalidomid ska ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosen ska ändras på basis av kliniska och laboriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).

Under behandling och vid omstart av behandling rekommenderas dosjusteringar för att hantera trombocytopeni av grad 3 eller 4, neutropeni eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterad till lenalidomid.

Vid neutropeni ska användning av tillväxtfaktorer övervägas i behandlingen av patienten.

Om det har gått mindre än 12 timmar sedan patienten missade en dos kan patienten ta dosen. Om det har gått mer än 12 timmar sedan patienten missade en dos får patienten inte ta dosen utan ska ta nästa dos vid den vanliga tiden följande dag.

## Dosering

### Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

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

Lenalidomid får inte påbörjas om Absolut neutrofilal (ANC) är  $<1,0 \times 10^9/l$  och/eller trombocyttallet är  $<50 \times 10^9/l$ .

### *Rekommenderad dos*

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

Rekommenderad startdos 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 <sup>a</sup>	Dexametason <sup>a</sup>
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

<sup>a</sup> Dossänkning för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra

**En alternativ produkt av ett annat varumärke måste användas om en 2,5 mg- eller 7,5 mg-dos av lenalidomid krävs.**

- *Trombocytopeni*

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

<sup>a</sup> Om dosbegränsande toxicitet (Dose Limiting Toxicity, DLT) inträffar efter dag 15 i en cykel, ska lenalidomid dosering avbrytas under minst återstoden av den innevarande 28dagarscykeln.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd
Först sjunker till $<0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
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 sänkning till $<0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

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

Vid en hematologisk toxicitet kan lenalidomid dosen återinsättas med 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 bortezomib och dexametason följt av lenalidomid och dexametason tills sjukdomsprogression hos patienter som inte är lämpliga för transplantation

*Initial behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason*

Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason får inte påbörjas om ANC är  $< 1,0 \times 10^9/l$  och/eller trombocyttallet är  $< 50 \times 10^9/l$ .

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

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

*Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression*

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

- *Dosminskningssteg*

	Lenalidomid <sup>a</sup>
Startdos	25 mg
Dosnivå -1	20 mg
Dosnivå -2	15 mg
Dosnivå -3	10 mg
Dosnivå -4	5 mg
Dosnivå -5	2,5 mg

<sup>a</sup>Dosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

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

<sup>a</sup>Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares omdöme, behandling med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

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

Lenalidomid 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 28dagarscykler under upp till 9 cykler, melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28dagarscykler, 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 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och behåll dosnivån av lenalidomid.

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofil (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd <sup>a</sup>
Först sjunker till $<0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos en gång dagligen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning till $<0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

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

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

Underhållsbehandling med lenalidomid ska initieras efter adekvat hematologisk återhämtning efter ASCT hos patienter utan tecken på progression. Lenalidomid får inte påbörjas om det absoluta neutrofilalet (ANC) är  $<1,0 \times 10^9/l$  och/eller trombocyttallet är  $<75 \times 10^9/l$ .

#### Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

	Startdos (10 mg)	Om dosen ökats (15 mg) <sup>a</sup>
Dosnivå -1	5 mg	10 mg
Dosnivå -2	5 mg (dag 1-21 var 28:e dag)	5 mg
Dosnivå -3	Ej relevant.	5 mg (dag 1-21 var 28:e dag)
	Dosera inte under 5 mg (dag 1-21 var 28:e dag)	

<sup>a</sup>Efter 3 cykler med underhållsdos av lenalidomid kan dosen ökas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

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

<sup>a</sup> Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och behåll dosnivån av lenalidomid om läkaren anser det lämpligt.

### Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

Behandling med lenalidomid får inte påbörjas vid ANC <1,0 x 10<sup>9</sup>/l och/eller trombocytal på <75 x 10<sup>9</sup>/l eller, beroende på benmärgsinfiltration av plasmaceller, trombocytal på <30 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Rekommenderad dos*

Rekommenderad startdos av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1-21 i upprepade 28dagarscykler. Rekommenderad dos av dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen på 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*

När trombocyt	Rekommenderad åtgärd
Först sjunker till <30 x 10 <sup>9</sup> /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥30 x 10 <sup>9</sup> /l	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1
För varje efterföljande sänkning till under 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥30 x 10 <sup>9</sup> /l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen; dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd <sup>a</sup>
Först sjunker till <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥0,5 x 10 <sup>9</sup> /l när neutropeni är den enda observerade toxiciteten	Återuppta lenalidomid med startdos en gång dagligen
Återgår till ≥0,5 x 10 <sup>9</sup> /l när andra dosberoende hematologiska toxiciteter än neutropeni observeras	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande sänkning till <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen
Återgår till ≥0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1, -2 eller -3) en gång dagligen; dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen

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

### Follikulärt lymfom (FL)

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

#### *Rekommenderad dos*

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

- *Dosminskningssteg*

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

För dosjusteringar på grund av toxicitet med rituximab, se relevant produktresumé.

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Sjunker till $< 50 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var 7:e dag
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande sänkning under $50 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var 7:e dag
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2, -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

- *Absolut neutrofilantal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd <sup>a</sup>
Sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ i åtminstone 7 dagar eller Sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) eller Sjunker till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var 7:e dag
Återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande sänkning under $1,0 \times 10^9/l$ i minst 7 dagar eller sjunker till $< 1,0 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) eller sjunker till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var 7:e dag
Återgår till $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2, -3). Ge inte doser under dosnivå -3.



<sup>a</sup> Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå starta, efter läkares bedömning behandling med granulocyt kolonistimulerande faktor (G-CSF).

### *Tumörlyssyndrom (TLS)*

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

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

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

### *”Tumour flare” -reaktion (TFR)*

Behandling med lenalidomid kan efter läkares bedömning fortsätta hos patienter med tumour flare reaction (TFR) av grad 1 eller 2 utan avbrott eller justering. Om läkaren bedömer det som lämpligt kan behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), kortikosteroider med korttidseffekt och/eller narkotiska analgetika administreras. Hos patienter med TFR av grad 3 eller 4 ska behandlingen med lenalidomid tillfälligt avbrytas och behandling med NSAID, kortikosteroider och/eller narkotiska analgetika sättas in. När TFR minskat till  $\leq$  grad 1 återupptas lenalidomidbehandlingen med samma dosnivå under resten av cykeln. Patienterna kan behandlas för symptom 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 vid nästa lägre dosnivå när toxiciteten har avklingat till  $\leq$  grad 2 enligt läkares bedömning.

Avbrott eller utsättning av lenalidomid ska övervägas vid hudutslag av grad 2 eller 3. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller vid misstanke om Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Lenalidomid ska inte användas av barn och ungdomar, från födseln till under 18 år på grund 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 (se avsnitt 5.1).

Eftersom sannolikheten att äldre patienter har nedsatt njurfunktion är större, ska försiktighet iaktas 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 förelåg en högre incidens av allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till att behandlingen sattes ut.

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 känslighet hos enskilda äldre kan inte uteslutas.

#### *Follikulärt lymfom*

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion och follikulärt lymfom.

Vid start av behandling och under hela behandlingen av patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med kronisk njursvikt rekommenderas följande dosjusteringar.

Det finns ingen erfarenhet från fas 3-studier av kronisk njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLCr < 30 ml/min, dialyskrävande).

## Multipelt myelom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering
Måttligt nedsatt njurfunktion ( $30 \leq$ CLcr < 50 ml/min)	10 mg en gång dagligen <sup>1</sup>
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	7,5 mg en gång dagligen <sup>2</sup> 15 mg varannan dag
Kronisk njursvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen. På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.

13 Dosen kan höjas till 15 mg en gång dagligen efter 2 cykler om patienten inte svarar på behandlingen och tolererar behandlingen. <sup>2</sup> I länder där 7,5 mg-kapseln är tillgänglig.

Efter att lenalidomidbehandling har satts in ska påföljande justering av lenalidomid dosen för patienter med nedsatt njurfunktion baseras på den enskilda patientens behandlingstolerans, enligt beskrivningen ovan.

## Folikulärt lymfom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering (dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion ( $30 \leq$ CLcr < 60 ml/min)	10 mg en gång dagligen <sup>1, 2</sup>
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	Ingen data tillgänglig <sup>3</sup>
Kronisk njursvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande)	Ingen data tillgänglig <sup>3</sup>

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

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

13 Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller ESRD exkluderades från studien.

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.

## Nedsatt leverfunktion

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

## Administreringssätt

Oral användning.

Lenalidomidkapslar 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 deformerar när man tar ut den ur blistret ska man endast trycka på ena änden av kapseln.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

#### Graviditetsvarning

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

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

#### Kriterier för infertila kvinnor

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

- Ålder  $\geq 50$  år och naturligt amenorroisk i  $\geq 1$  år (amenorrhé efter cancerbehandling eller under amning utesluter inte fertilitet).
- Prematur ovarial svikt som har bekräftats av en gynekologspecialist.
- Genomgången bilateral salpingooforektomi, eller hysterektomi.
- XY-genotyp, Turners syndrom, uterusagenesi.

#### Rådgivning

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

- Hon förstår de förväntade riskerna för fosterskada.
- Hon förstår nödvändigheten att utan avbrott använda en effektiv preventivmetod minst 4 veckor före behandlingsstart, under hela behandlingstiden och minst 4 veckor efter behandlingens slut.
- Även om en fertil kvinna är amenorroisk måste hon följa råden om effektiva preventivmetoder.
- Hon har förmåga att följa anvisningarna om effektiva preventivmetoder.
- Hon är informerad om och förstår de potentiella konsekvenserna av en graviditet och behovet av en snabb konsultation om det finns risk för att hon är gravid.
- Hon förstår nödvändigheten att påbörja behandlingen så snart som lenalidomid har lämnats ut efter det att ett negativt graviditetstest har utförts.
- Hon förstår behovet och accepterar att genomgå graviditetstest minst var 4:e vecka förutom vid bekräftad tubarsterilisering.
- Hon har bekräftat att hon förstår riskerna och de nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förenade med användning av 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 inte går att påvisa i human sädesvätska 3 dagar efter utsättning av substansen hos friska individer (se avsnitt 5.2). Som försiktighetsåtgärd, och med tanke på särskilda grupper med förlängd elimineringsstad på grund av

exempelvis 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 effektivt preventivmedel (även om mannen har genomgått vasktomi), under behandlingen och i minst 7 dagar efter dosavbrott och/eller utsättning av behandlingen.
- Förstå att han omedelbart ska informera sin behandlade läkare om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar lenalidomid eller strax efter det att han slutat att ta lenalidomid, 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 graviditetspreventionsprogrammet och att hon förstår förhållningsreglerna tillräckligt bra.
- Patienten bekräftar ovanstående villkor.

### Preventivmetoder

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

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

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

Kombinations-p-piller rekommenderas inte 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 som behandlas med lenalidomid i monoterapi, (se även avsnitt 4.5). Om patienten använder kombinations-p-piller bör hon byta till en av de effektiva metoder som anges ovan. Risken för venös tromboembolism kvarstår i 4-6 veckor efter att behandling med kombinations-p-piller har satts ut. Effekten av kontraktiva steroider kan försämrats vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).

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

Kopparavgivande spiraler rekommenderas generellt inte på grund av de potentiella infektionsriskerna vid insättandet och förlusten av menstruationsblod, som kan ha negativ effekt hos 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 ska helst ske på samma dag. Utlämning av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar från förskrivningsdagen.

### Före behandlingsstart

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.

### Under uppföljning och efter behandlingens slut

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

### Ytterligare försiktighetsmått

Patienterna måste instrueras att aldrig ge detta läkemedel till någon annan och att återlämna eventuella överblivna kapslar till apoteket i slutet av behandlingen för säkert omhändertagande.

Patienterna får inte ge blod under behandlingen samt i minst 7 dagar efter det att behandlingen med lenalidomid har avslutats.

Sjukvårdspersonal och vårdgivare ska ha engångshandskar på sig vid hantering av blister eller kapsel.

Kvinnor som är gravida eller misstänker att de är gravida, ska inte hantera blister eller kapsel (se avsnitt 6.6).

### Utbildningsmaterial, förskrivnings- och utlämningsrestriktioner

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 användning av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller utlämningskontroller samt insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Graviditetstest, förskrivning och utlämning ska helst ske på samma dag. Utlämning av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat. Recept till fertila kvinnor kan gälla för behandling under högst 4 veckor, enligt godkända indikationer och doseringsanvisningar (se avsnitt 4.2) och recept till alla övriga patienter kan gälla för behandling under högst 12 veckor.

## Andra varningar och försiktighetsmått

### Pulmonell hypertension

Fall av pulmonell hypertension, ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som är behandlade med lenalidomid. Patienter bör utvärderas för tecken på symptom av underliggande hjärt- och lungsjukdomar före initiering samt under behandling av lenalidomid.

### Hjärtinfarkt

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

### Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

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

Hos patienter med multipelt myelom var behandling med lenalidomid som monoterapi förenad 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 är kombinationen av lenalidomid och dexametason förenad med en ökad risk för arteriell tromboembolism (företrädesvis hjärtinfarkt och stroke) och sågs i mindre utsträckning med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison. Risken för arteriell tromboembolism är lägre hos patienter med multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i 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. Användning av erytropoetiska medel ska avbrytas om hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl.

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

Vid en tromboembolisk händelse måste behandlingen avbrytas och sedvanlig behandling med antikoagulantia sättas in. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer av tromboembolihändelsen har åtgärdats kan lenalidomidbehandlingen återinsättas vid den ursprungliga dosen efter en risk-/nyttabedömning. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela behandlingsförloppet med lenalidomid.

## Neutropeni och trombocytopeni

Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Vid follikulärt lymfom bör övervakningsschemat vara varje vecka under de 3 första veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till 4 och sedan i början av varje cykel därefter. Doseringsuppehåll och/eller en dosminskning kan krävas (se avsnitt 4.2).

Vid neutropeni ska läkaren beakta användningen av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen. Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber.

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

Samtidig behandling med lenalidomid och andra myelosuppressiva medel ska ges med försiktighet.

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

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

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

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades med en högre frekvens i underhållsarmarna med lenalidomid än i underhållsarmarna med placebo i studier som utvärderade underhållsbehandling med lenalidomid hos NDMM-patienter som har genomgått ASCT (37,5 % jämfört med 30,3 % [17,9 % jämfört med 4,1 % efter start av underhållsbehandling] 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 Blödningsrubbningar i avsnitt 4.8).

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

Neutropeni av grad 4 observerades i lägre frekvens i lenalidomidarmen i kombination med bortezomib och dexametason (RVd) jämfört med Rd-jämförelsearmen (2,7 % jämfört med 5,9 %) i SWOG S0777-studien. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i RVd-armen och Rd-armen



(0,0 % jämfört med 0,4 %). Patienterna ska uppmanas att genast rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

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

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

Neutropeni av grad 4 observerades i mindre utsträckning i lenalidomidarmarna i kombination med dexametason än i referensarmen (8,5 % för patienter i Rd-armen [kontinuerlig behandling] och Rd18armen [behandling i 18 fyraveckorscykler] jämfört med 15 % i melfalan/prednison/talidomidarmen, se avsnitt 4.8). Episoderna av febril neutropeni av grad 4 överensstämde 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 är associerad 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 är associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 3 och 4 jämfört med patienter i kontrollarmen (se avsnitt 4.8).

- Folikulärt lymfom

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

### Sköldkörtelrubbingar

Fall av hypotyreos och fall av hypertyreos har rapporterats. Optimal kontroll av komorbida tillstånd som påverkar sköldkörtelns funktion rekommenderas innan behandlingen inleds. Kontroll av sköldkörtelfunktionen vid baslinjen och därefter kontinuerligt rekommenderas.

### Perifer neuropati

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

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

### ”Tumour flare”-reaktion (TFR) och tumörlyssyndrom (TLS)

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. TLS och ”tumour flare”-reaktion TFR har observerats som vanligt förekommande hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och som mindre vanligt förekommande hos patienter med lymfom som 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 iakttas 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 MM som behandlats med lenalidomid.

- Folikulärt lymfom

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

Noggrann övervakning och utredning avseende TLS rekommenderas. Patienterna ska vara väl hydrerade och erhålla TLS-profylax utöver kemiska blodanalyser som utförs varje vecka under den första cykeln, eller längre tid om kliniskt indicerat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

## Tumörbörda

- Mantelcellslymfom

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

### *Tidig död*

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

### *Biverkningar*

Under behandlingscykel 1 i studien MCL-002 avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet till 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 "tumour flare"-reaktion (TFR). Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar vid TFR. Stor tumörbörda definierades som minst en lesion  $\geq 5$  cm i diameter eller 3 lesioner  $\geq 3$  cm.

### *"Tumour flare"-reaktion (TFR)*

- Mantelcellslymfom

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

### Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Fall av allergiska reaktioner såsom angioödem, anafylaktiska reaktioner och allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats hos patienter som behandlas med lenalidomid (se avsnitt 4.8). Patienter ska informeras om tecknen och symtomen på dessa reaktioner av sin förskrivare och ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Behandlingen med lenalidomid måste avbrytas vid angioödem, anafylaktiska reaktioner, exfoliativt eller bullöst hudutslag samt vid misstanke om SJS, TEN eller DRESS, och behandlingen ska inte återupptas efter utsättning för dessa reaktioner. Avbrott i eller utsättning av behandlingen med lenalidomid ska övervägas vid andra former av hudreaktioner beroende på svårighetsgrad. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling av talidomid bör övervakas noggrant, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter som tidigare fått svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte ges lenalidomid.

### Laktosintolerans

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

### Natrium

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

### 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. Merparten 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 myeloid 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 incidensen av SPM i form av 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 i form av solid tumör har observerats hos patienter som får lenalidomid i kombination med dexametason till progression eller under 18 månader (1,58 per 100 personår) jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison (1,19 per 100 personår).

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

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

Incidensen av hematologiska maligniteter, i synnerhet AML, MDS och B-cells maligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) var 1,31 per 100 personår för lenalidomidarmarna och 0,58 per 100 personår för placeboarmarna (1,02 per 100 personår för patienter som exponerats för lenalidomid efter ASCT och 0,60 per 100 personår för patienter som inte exponerats för lenalidomid efter ASCT). Incidensen av SPM i form av 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. Läkare ska med hjälp av sedvanlig cancerscreening noga utvärdera patienter avseende förekomst av SPM både före och under behandling. Vid behov ska adekvat behandling sättas in.

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

- Karyotyp

Baslinjevariabler, inklusive komplex cytogenetik, är associerade 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 risk 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 frekvensen av progression 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.

Därför är nytta-/riskkvoten för lenalidomid okänd när MDS är associerad 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 är associerad med en högre risk för progression till akut myeloisk leukemi (AML). I en post-hocanalys 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 immunhistologisk 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 identifierade risker.

### Nya primära maligniteter vid follikulärt lymfom

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

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

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

### Leversjukdomar

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

Onormala leverfunktionsvärden var vanligt förekommande, 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 via njurarna. Det är viktigt att dosen justeras för patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika plasmanivåer som kan öka risken för fler hematologiska biverkningar eller hepatotoxicitet. Övervakning av leverfunktionen rekommenderas, särskilt vid tidigare eller aktuell 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 kombinationen lenalidomid och dexametason än med MPT hos patienter med NDMM som inte var lämpade för transplantation, och med underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med placebo hos patienter med NDMM som hade genomgått ASCT. Infektioner av grad  $\geq 3$  förekom i samband med neutropeni hos mindre än en tredjedel av patienterna. Patienter med kända riskfaktorer för infektioner ska monitoreras noga. Alla patienter ska uppmanas att genast söka läkare vid första tecken på infektion (t.ex. hosta, feber osv.) så att tidig behandling kan sättas in för att minska svårighetsgraden.

### Viral reaktivering

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

Sällsynta fall av reaktivering av hepatit B har rapporterats hos lenalidomidbehandlade patienter som tidigare infekterats med hepatit B-virus. En del av dessa fall har progredierat till akut leversvikt som lett till utsättning av lenalidomid och adekvat antiviral behandling. Hepatit B-virusstatus ska fastställas innan behandling med lenalidomid påbörjas. För patienter med positivt testresultat för HBV-infektion rekommenderas konsultation med en läkare med expertis inom behandling av hepatit B. Försiktighet ska iakttagas när lenalidomid används till patienter som tidigare infekterats med HBV, inklusive patienter som är anti-HBc-positiva men HbsAg-negativa. Dessa patienter ska följas noggrant med avseende på tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen.

### Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan, samt analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbjopsi med test avseende JCV. En negativ JCV PCR

utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas.

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

#### Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

Det fanns en högre frekvens av intolerans (biverkningar av grad 3 eller 4, allvarliga biverkningar, utsättning) hos patienter med en ålder > 75 år, ISS-stadium III, ECOG PS  $\geq$  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  $\geq$  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. Intensifierad klinisk och laboriemässig övervakning krävs, 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 för 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 måttliga 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.

### Fertila kvinnor/preventivmedel 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 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 på grund av 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 okänt om lenalidomid utsöndras i bröstmjölk. Amning ska därför avbrytas under behandling med lenalidomid.



## Fertilitet

Vid en fertilitetsstudie på råttor med lenalidomid doser om upp till 500 mg/kg (cirka 200 till 500 gånger de humana doserna om 25 mg respektive 10 mg, baserat på kroppsytta) påvisades 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 och ges underhållsbehandling med lenalidomid*

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 start av underhållsbehandling 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 underhållsbehandling med lenalidomid än med placebo var:

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

De biverkningar i studien IFM 2005-02 som observerades oftare med underhållsbehandling med lenalidomid än med 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 studien CALGB 100104 som observerades oftare med underhållsbehandling med lenalidomid än med placebo var neutropeni (79,0 % [71,9 % efter att underhållsbehandling sattes in]), trombocytopeni (72,3 % [61,6 %]), diarré (54,5 % [46,4 %]), hudutslag (31,7 % [25,0 %]), övre luftvägsinfektion (26,8 % [26,8 %]), trötthet (22,8 % [17,9 %]), leukopeni (22,8 % [18,8 %]) och anemi (21,0 % [13,8 %]).

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

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

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

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

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpliga 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 %).

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation 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 3-studier exponerades 353 patienter med multipelt myelom för kombinationen lenalidomid/dexametason och 351 för kombinationen placebo/dexametason.

De allvarligaste biverkningarna som observerades oftare med lenalidomid/dexametason än med placebo/dexametasonkombinationen var:

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

De observerade biverkningar som inträffade oftare vid behandling av multipelt myelom med lenalidomid och dexametason än med placebo och dexametason i poolade kliniska prövningar (MM009 och MM-010) var trötthet (43,9 %), neutropeni (42,2 %), förstoppning (40,5 %), diarré (38,5 %), muskelkramp (33,4 %), anemi (31,4 %), trombocytopeni (21,5 %) och hudutslag (21,2 %).

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

Allvarliga biverkningar inkluderade:

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

De oftast observerade biverkningar som var vanligare i lenalidomidgrupperna än i kontrollarmen i fas 3-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper (16,7 %).

### Mantelcellslymfom

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

Dessutom har biverkningar från den stödjande studien MCL-001 inkluderats i tabell 3.

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

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

De vanligaste observerade biverkningarna som förekom oftare i lenalidomidarmen än i 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 %) fall av tidig död observerades i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) fall av tidig död i kontrollarmen. Inom 52 veckor var motsvarande siffror 32/81 (39,5 %) 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 till avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel i lenalidomidarmen var biverkningar, 7/11 (64 %).

Stor tumörbörda definierades som minst en lesion  $\geq 5$  cm i diameter eller 3 lesioner  $\geq 3$  cm.

### Follikulärt lymfom

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

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

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

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

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med lenalidomid listas nedan efter organsystemklass och frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande svårighetsgrad. 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 studierna.

### 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 i underhållsbehandling. Data har inte justerats för den längre behandlingstiden i de lenalidomidinnehållande 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 i underhållsbehandling**

<b>Organsystem/Rekommenderad term</b>	<b>Alla biverkningar/Frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3-4/Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Pneumoni<sup>◊,a</sup>, övre luftvägsinfektion, neutropen infektion, bronkit<sup>◊</sup>, influensa<sup>◊</sup>, gastroenterit<sup>◊</sup>, sinuit, nasofaryngit, rinit</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Infektion<sup>◊</sup>, urinvägsinfektion<sup>◊*</sup>, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion<sup>◊</sup></p>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Pneumoni<sup>◊, a</sup>, neutropen infektion</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Sepsis<sup>◊,b</sup>, bakteriemi, lunginfektion<sup>◊</sup>, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bronkit<sup>◊</sup>, influensa<sup>◊</sup>, gastroenterit<sup>◊</sup>, herpes zoster<sup>◊</sup>, infektion<sup>◊</sup></p>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)</b>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Myelodysplastiskt syndrom<sup>◊*</sup></p>	

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni <sup>^◊</sup> , febril neutropeni <sup>^◊</sup> , trombocytopeni <sup>^◊</sup> , anemi, leukopeni <sup>◊</sup> , lymfopeni	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni <sup>^◊</sup> , febril neutropeni <sup>^◊</sup> , trombocytopeni <sup>^◊</sup> , anemi, leukopeni <sup>◊</sup> , lymfopeni  <u>Vanliga</u> Pancytopeni <sup>◊</sup>
<b>Metabolism och nutrition</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi	<u>Vanliga</u> Hypokalemi, dehydrering
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Parestesi  <u>Vanliga</u> Perifer neuropati <sup>c</sup>	<u>Vanliga</u> Huvudvärk
<b>Blodkärl</b>	<u>Vanliga</u> Lungemboli <sup>◊*</sup>	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos <sup>^◊,d</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hosta  <u>Vanliga</u> Dyspné <sup>◊</sup> , rinorré  <u>Ovanlig</u> Pulmonell hypertension	<u>Vanliga</u> Dyspné <sup>◊</sup>  <u>Sällsynt</u> Pulmonell hypertension
<b>Magtarmkanalen</b>	<u>Mycket vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående  <u>Vanliga</u> Kräkning, övre buksmärta	<u>Vanliga</u> Diarré, kräkning, illamående
<b>Lever och gallvägar</b>	<u>Mycket vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda

<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer <u>Vanliga</u> Myalgi, muskuloskeletal smärta	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, pyrexia	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni

<sup>◊</sup> Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska studier på patienter med NDMM som har genomgått ASCT.

\*Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar. ^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av valda biverkningar. <sup>a</sup> ”Pneumoni” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande rekommenderade termer: bronkopneumoni, lobär pneumoni, Pneumocystis jiroveci-pneumoni, pneumoni, klebsiellapneumonia, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom, pneumonit.

<sup>b</sup> ”Sepsis” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande rekommenderade termer: bakteriell sepsis, sepsis orsakad av pneumokocker, septisk chock, sepsis orsakad av stafylokocker. <sup>c</sup> ”Perifer neuropati” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande rekommenderade termer: perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati. <sup>d</sup> ”Djup ventrombos” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande rekommenderade termer: 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 behandlingstiden i de lenalidomidinnehållande armarna som fortsatte fram till sjukdomsprogression i förhållande till jämförelsearmarna i de viktigaste studierna av multipelt myelom (se avsnitt 5.1).

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

<b>Organsystem/Rekommenderad term</b>	<b>Alla biverkningar/Frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3-4/Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni <sup>◊,◊</sup> , övre luftvägsinfektion <sup>◊</sup> , bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner) <sup>◊</sup> , nasofaryngit, faryngit, bronkit <sup>◊</sup> , rinit <u>Vanliga</u> Sepsis <sup>◊,◊</sup> , lunginfektion <sup>◊</sup> , urinvägsinfektion <sup>◊</sup> , sinusit <sup>◊</sup>	<u>Vanliga</u> Pneumoni <sup>◊,◊</sup> , bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner) <sup>◊</sup> , cellulit <sup>◊</sup> , sepsis <sup>◊,◊</sup> , lunginfektion <sup>◊</sup> , bronkit <sup>◊</sup> , luftvägsinfektion <sup>◊</sup> , urinvägsinfektion <sup>◊</sup> , infektiös enterokolit

<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)</b>	<u>Mindre vanliga</u>  Basalcellskarcinom <sup>^,◊</sup> , skivepitelcancer i huden <sup>^,◊,*</sup>	<u>Vanliga</u>  Akut myeloisk leukemi <sup>◊</sup> , myelodysplastiskt syndrom <sup>◊</sup> , skivepitelcancer i huden <sup>^,◊,**</sup>  <u>Mindre vanliga</u>  Akut leukemi av Tcellstyp <sup>◊</sup> , basalcellskarcinom <sup>^,◊</sup> , tumörlyssyndrom
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u>  Neutropeni <sup>^,◊,◊◊</sup> , trombocytopeni <sup>^,◊,◊◊</sup> , anemi <sup>◊</sup> , blödningsrubbnings <sup>^</sup> , leukopeni, lymfopeni  <u>Vanliga</u>  Febril neutropeni <sup>^,◊</sup> , pancytopeni <sup>◊</sup>	<u>Mycket vanliga</u>  Neutropeni <sup>^, ◊,◊◊</sup> , trombocytopeni <sup>^ ◊,◊◊</sup> , anemi <sup>◊</sup> , leukopeni, lymfopeni  <u>Vanliga</u>  Febril neutropeni <sup>^ ◊</sup> , pancytopeni <sup>◊</sup> , hemolytisk

	<u>Mindre vanliga</u>  Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	anemi  <u>Mindre vanliga</u>  Hyperkoagulation, koagulopati
<b>Immunsystemet</b>	<u>Mindre vanliga</u>  Överkänslighet <sup>^</sup>	
<b>Endokrina systemet</b>	<u>Vanliga</u>  Hypotyreos	
<b>Metabolism och nutrition</b>	<u>Mycket vanliga</u>  Hypokalemi <sup>◊,◊◊</sup> , hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi <sup>◊</sup> , hyponatremi <sup>◊</sup> , dehydrering <sup>◊◊</sup> , minskad aptit <sup>◊◊</sup> , viktminskning  <u>Vanliga</u>  Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalcemi <sup>+</sup>	<u>Vanliga</u>  Hypokalemi <sup>◊,◊◊</sup> , hyperglykemi, hypokalcemi <sup>◊</sup> , diabetes mellitus <sup>◊</sup> , hypofosfatemi, hyponatremi <sup>◊</sup> , hyperurikemi, gikt, dehydrering <sup>◊◊</sup> , minskad aptit <sup>◊◊</sup> , viktminskning

<b>Psykiska störningar</b>	<u>Mycket vanliga</u> Depression, sömnsvårigheter  <u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido	<u>Vanliga</u> Depression, sömnsvårigheter
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati <sup>∞</sup> , parestesi, yrsel <sup>∞</sup> , tremor, dysgeusi, huvudvärk  <u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans, synkope <sup>∞</sup> , neuralgi, dysestesi	<u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati <sup>∞</sup>  <u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse <sup>∞</sup> , yrsel <sup>∞</sup> , synkope <sup>∞</sup> , neuralgi  <u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning <sup>^</sup> , transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi
<b>Ögon</b>	<u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn  <u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa	<u>Vanliga</u> Katarakt  <u>Mindre vanliga</u> Blindhet
<b>Öron och balansorgan</b>	<u>Vanliga</u>	

	Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus	
<b>Hjärtat</b>	<u>Vanliga</u> Förmaksflimmer <sup>∞,∞</sup> , bradykardi  <u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulära extrasystolier	<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) <sup>^,∞</sup> , förmaksflimmer <sup>∞,∞</sup> , kongestiv hjärtsvikt <sup>∞</sup> , takykardi, hjärtsvikt <sup>∞,∞</sup> , myokardischemi <sup>∞</sup>



<b>Blodkärl</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Venösa tromboembolihändelser<sup>^</sup>, främst djup ventrombos och lungemboli<sup>^,◊,◊◊</sup>, hypotoni<sup>◊◊</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Hypertoni, ekkymos<sup>^</sup></p>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Venösa tromboembolihändelser<sup>^</sup>, främst djup ventrombos och lungemboli<sup>^,◊,◊◊</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Vaskulit, hypotoni<sup>◊◊</sup>, hypertoni</p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Ischemi, perifer ischemi, intrakraniell venös sinustrombos</p>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Dyspné<sup>◊,◊◊</sup>, näsblod<sup>^</sup>, hosta</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Dysfoni</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Andnöd<sup>◊</sup>, dyspné<sup>◊,◊◊</sup>, pleuritmärta<sup>◊◊</sup>, hypoxi<sup>◊◊</sup></p>
<b>Magtarmkanalen</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Diarré<sup>◊,◊◊</sup>, förstoppning<sup>◊</sup>, buksmärta<sup>◊◊</sup>, illamående, kräkning<sup>◊◊</sup>, dyspepsi, muntorrhet, stomatit</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)<sup>^,◊◊</sup>, dysfagi</p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Kolit, blindtarmsinflammation</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Blödning i magtarmkanalen<sup>^,◊,◊◊</sup>, obstruktion i tunntarmen<sup>◊◊</sup>, diarré<sup>◊◊</sup>, förstoppning<sup>◊</sup>, buksmärta<sup>◊◊</sup>, illamående, kräkning<sup>◊◊</sup></p>
<b>Lever och gallvägar</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p>	<p><u>Vanliga</u></p>

	<p>Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Hepatozellulär skada<sup>∞</sup>, onormala leverfunktionsvärden<sup>∞</sup>, hyperbilirubinemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Leversvikt<sup>^</sup></p>	<p>Kolestas<sup>∞</sup>, levertoxicitet, hepatocellulär skada<sup>∞</sup>, ökat alaninaminotransferas, onormala leverfunktionsvärden<sup>∞</sup></p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Leversvikt<sup>^</sup></p>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Hudutslag<sup>∞</sup>, klåda</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Urtikaria, hyperhidros, torr hud, hyperpigmentering av huden, eksem, erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom<sup>∞</sup>, missfärgning av huden, fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Hudutslag<sup>∞</sup></p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom<sup>∞</sup></p>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Muskelsvaghets<sup>∞</sup>, muskelpasmer, skelettsmärta<sup>∞</sup>, smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta<sup>∞,∞</sup>), smärta i extremitet, myalgi, artralgi<sup>∞</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Ledsvullnad</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Muskelsvaghets<sup>∞</sup>, skelettsmärta<sup>∞</sup>, smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta<sup>∞,∞</sup>)</p> <p><u>Mindre vanliga</u></p> <p>Ledsvullnad</p>

<b>Njurar och urinvägar</b>	<u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut) <sup>◊,∞</sup> <u>Vanliga</u> Hematuri <sup>^</sup> , urinretention, urininkontinens <u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom	<u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	<u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet <sup>◊,∞</sup> , ödem (inklusive perifert ödem), pyrexia <sup>◊,∞</sup> , asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexia, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet) <u>Vanliga</u> Bröstsmärta <sup>◊,∞</sup> , letargi	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet <sup>◊,∞</sup> <u>Vanliga</u> Perifert ödem, pyrexia <sup>◊,∞</sup> , asteni
<b>Undersökningar</b>	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein	
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	<u>Vanliga</u> Fall, kontusion <sup>^</sup>	

<sup>∞</sup> Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som hade fått lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

<sup>^</sup> Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

<sup>◊</sup> Biverkningar som har rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med multipelt myelom som behandlats med lenalidomid i kombination med dexametason, eller med melfalan och prednison

<sup>+</sup> Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

\* Skivepitelcancer rapporterades i kliniska studier på tidigare behandlade myelompatienter med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner

\*\* Skivepitelcancer i huden rapporterades i en klinisk studie på patienter som nydiagnostiserats med myelom med lenalidomid/dexametason jämfört med kontrollpersoner

Sammanfattning i tabellform för monoterapi

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

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

Organsystem/Rekommenderad term	Alla biverkningar/Frekvens	Biverkningar av grad 3-4/Frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	<u>Mycket vanliga</u> Bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner) <sup>◇</sup>	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni <sup>◇</sup> <u>Vanliga</u> Bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner) <sup>◇</sup> , bronkit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni <sup>◇</sup> , neutropeni <sup>◇</sup> , leukopeni	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni <sup>◇</sup> , neutropeni <sup>◇</sup> , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni <sup>◇</sup>
<b>Endokrina systemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hypotyreos	
<b>Metabolism och nutrition</b>	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit <u>Vanliga</u> Järnöverskott, viktninskning	<u>Vanliga</u> Hyperglykemi <sup>◇</sup> , minskad aptit
<b>Psyksiska störningar</b>		<u>Vanliga</u> Förändrad sinnestämning <sup>◇</sup>

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Yrsel, huvudvärk <u>Vanliga</u> Parestesi	
<b>Hjärtat</b>		<u>Vanliga</u> Akut hjärtinfarkt <sup>◇</sup> , förmaksflimmer <sup>◇</sup> , hjärtsvikt <sup>◇</sup>
<b>Blodkärl</b>	<u>Vanliga</u> Hypertoni, hematom	<u>Vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli <sup>◇</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>	<u>Mycket vanliga</u> Epistaxis <sup>^</sup>	
<b>Magtarmkanalen</b>	<u>Mycket vanliga</u> Diarré <sup>◇</sup> , buksmärta (inklusive övre), illamående, kräkning, förstoppning <u>Vanliga</u> Muntorrhet, dyspepsi	<u>Vanliga</u> Diarré <sup>◇</sup> , illamående, tandvärk
<b>Lever och gallvägar</b>	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud, klåda	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	<u>Mycket vanliga</u> Muskelpasmer, muskuloskeletal smärta (inklusive ryggsmärta <sup>◇</sup> och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta <sup>◇</sup>
<b>Njurar och urinvägar</b>		<u>Vanliga</u> Njursvikt <sup>◇</sup>

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>		<u>Vanliga</u> Fall

^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av valda biverkningar.

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

# Algoritm som användes för myelodysplastiska syndrom:

- Fas 3-studie av myelodysplastiskt syndrom (dubbelblind säkerhetspopulation, skillnaden mellan lenalidomid 5/10 mg och placebo med inledande dosering som förekommer hos minst 13 patienter)
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar som förekom hos  $\geq 5,0$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 2,0 % skillnad i andelen mellan lenalidomid och placebo.
    - Alla behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 som förekom hos  $\geq 1$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 1 % skillnad i andelen mellan lenalidomid och placebo.
    - Alla behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar som förekom hos  $\geq 1$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 1 % skillnad i andelen mellan lenalidomid och placebo.
- Fas 2-studien av myelodysplastiskt syndrom
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar som förekom hos  $\geq 5$  % av lenalidomidbehandlade patienter.
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna.
    - Alla behandlingsorsakade biverkningar hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna.

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

<b>Organsystem/Rekommenderad term</b>	<b>Alla biverkningar/Frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3-4/Frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner)<sup>◇</sup> nasofaryngit, pneumoni<sup>◇</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Sinuit</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Bakterie-, virus- och svampinfektioner (inklusive opportunistiska infektioner)<sup>◇</sup>, pneumoni<sup>◇</sup></p>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>”Tumour flare” -reaktion</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>”Tumour flare” -reaktion, skivepitelcancer i huden<sup>◇</sup>, basalcelskarcinom<sup>^◇</sup></p>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Trombocytopeni<sup>^</sup>, neutropeni<sup>^◇</sup>, leukopeni<sup>◇</sup>, anemi</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Febril neutropeni<sup>^◇</sup></p>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Trombocytopeni<sup>^</sup>, neutropeni<sup>^◇</sup>, anemi<sup>◇</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Febril neutropeni<sup>^◇</sup>, leukopeni<sup>◇</sup></p>
<b>Metabolism och nutrition</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Minskad aptit, viktnedgång, hypokalemi</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Dehydrering<sup>◇</sup></p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Dehydrering<sup>◇</sup>, hyponatremi, hypokalcemi</p>
<b>Psykiska störningar</b>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Sömnsvårigheter</p>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Dysgeusi, huvudvärk, perifer neuropati</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Perifer sensorisk neuropati, letargi</p>
<b>Öron och balansorgan</b>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Vertigo</p>	

<b>Hjärtat</b>		<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) <sup>◇</sup> , hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	<u>Vanliga</u> Hypotoni <sup>◇</sup>	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos <sup>◇</sup> , lungemboli <sup>◇</sup> , hypotoni <sup>◇</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné <sup>◇</sup>	<u>Vanliga</u> Dyspné <sup>◇</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>	<u>Mycket vanliga</u> Diarré <sup>◇</sup> , illamående <sup>◇</sup> , kräkning <sup>◇</sup> , förstoppning <u>Vanliga</u> Buksmärtor <sup>◇</sup>	<u>Vanliga</u> Diarré <sup>◇</sup> , buksmärtor <sup>◇</sup> , förstoppning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag (inklusive allergisk dermatit), klåda <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggsmärta <u>Vanliga</u> Artralgi, smärta i extremitet, muskelsvaghet <sup>◇</sup>	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta, muskelsvaghet <sup>◇</sup> , artralgi, smärta i extremitet
<b>Njurar och urinvägar</b>		<u>Vanliga</u> Njursvikt <sup>◇</sup>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni <sup>◇</sup> , perifert ödem, influenzaliknande syndrom (inklusive pyrexia <sup>◇</sup> , hosta) <u>Vanliga</u>	<u>Vanliga</u> Pyrexia <sup>◇</sup> , asteni <sup>◇</sup> , trötthet
	Frossa	

<sup>◇</sup> Se avsnitt 4.8 med beskrivning av valda biverkningar.



◊ Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska studier av mantelcellslymfom.

Algoritm som användes för mantelcellslymfom:

- Kontrollerad fas 2-studie på mantelcellslymfom
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar som förekom hos  $\geq 5,0$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 2,0 % skillnad i andelen mellan lenalidomid- och kontrollarmen.
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 som förekom hos  $\geq 1$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 1 % skillnad i andelen mellan lenalidomid- och kontrollarmen.
  - Alla behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar som förekom hos  $\geq 1$  % av patienterna i lenalidomidarmen och med minst 1 % skillnad i andelen mellan lenalidomid- och kontrollarmen.
- Enarmad kontrollerad fas 2-studie på mantelcellslymfom
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar hos  $\geq 5$  % patienterna.
  - Alla behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 som rapporterats hos två eller fler försökspersoner.
  - Alla allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats hos två eller fler försökspersoner.

#### Tabellsammanfattning för kombinationsbehandling vid FL

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

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

<b>Organsystem/Rekommenderad term</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3-4/frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Övre luftvägsinfektion</p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Pneumoni<sup>◊</sup>, influensa, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion</p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Pneumoni<sup>◊</sup>, sepsis<sup>◊</sup>, lunginfektion, bronkit, gastroenterit, sinuit, urinvägsinfektion, cellulit<sup>◊</sup></p>
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>TFR<sup>^</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Skivepitelcancer i huden<sup>◊,^,+</sup></p>	<p><u>Vanliga</u></p> <p>Basalcellskarcinom<sup>^,◊</sup></p>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Neutropeni<sup>^,◊</sup>, anemi<sup>◊</sup>, trombocytopeni<sup>^</sup>, leukopeni<sup>**</sup>, lymfopeni<sup>***</sup></p>	<p><u>Mycket vanliga</u></p> <p>Neutropeni<sup>^,◊</sup></p> <p><u>Vanliga</u></p> <p>Anemi<sup>◊</sup>, trombocytopeni<sup>^</sup>, febril neutropeni<sup>◊</sup>, pancytopeni, leukopeni<sup>**</sup>,</p>

Organsystem/Rekommenderad term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
		lymfopeni***
<b>Metabolism och nutrition</b>	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit, hypokalemi <u>Vanliga</u> Hypofosfatemi, dehydrering	<u>Vanliga</u> Dehydrering, hyperkalcemi <sup>◊</sup> , hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi
<b>Psykiska störningar</b>	<u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	<u>Vanliga</u> Synkope
<b>Hjärtat</b>	<u>Mindre vanliga</u> <u>Arytmi</u> <sup>◊</sup>	
<b>Blodkär</b>	<u>Vanliga</u> Hypotoni	<u>Vanliga</u> Lungemboli <sup>^◊</sup> , hypotoni
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné <sup>◊</sup> , hosta <u>Vanliga</u> Orofaryngeal smärta, dysfoni	<u>Vanliga</u> Dyspné <sup>◊</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>	<u>Mycket vanliga</u> Buksmärta <sup>◊</sup> , diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, dyspepsi <u>Vanliga</u> Övre buksmärta, stomatit, muntorrhet	<u>Vanliga</u> Buksmärta <sup>◊</sup> , diarré, förstoppning, stomatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag*, klåda <u>Vanliga</u> Torr hud, nattliga svettningar, erytem	<u>Vanliga</u> Hudutslag*, klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggvärk, artralgi <u>Vanliga</u>	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, nacksmärta

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

<sup>^</sup> Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

Algoritm som användes för follikulärt lymfom:

Kontrollerad fas 3-studie:

- Biverkningar i NHL-007 – Alla behandlingsutlösta biverkningar hos  $\geq 5,0$  % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 2 % högre frekvens (%) i lenalidomidarmen än i kontrollarmen-- (säkerhetspopulation)
- Biverkningar av grad 3/ 4 i NHL-007 – Alla behandlingsutlösta biverkningar av grad 3 eller 4 hos minst 1,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 1,0 % högre frekvens i lenalidomidarmen jämfört med i kontrollarmen-- (säkerhetspopulation)
- Allvarliga biverkningar i NHL-007 – Alla allvarliga behandlingsutlösta biverkningar hos minst 1,0 % av försökspersonerna i lenalidomid/rituximabarmen och minst 1,0 % högre frekvens i lenalidomid/rituximabarmen jämfört med i kontrollarmen – (säkerhetspopulation)

FL, enarmad fas 3-studie:

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

<sup>◇</sup> Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av follikulärt lymfom

<sup>+</sup> Gäller endast allvarliga biverkningar

\* Hudutslag omfattar de godkända termerna utslag och makulopapulöst utslag

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

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

### Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

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

**Tabell 6. Biverkningar som rapporterats efter försäljningsgodkännandet hos patienter som behandlats med lenalidomid**

<b>Organsystem/Rekommenderad term</b>	<b>Alla biverkningar/frekvens</b>	<b>Biverkningar av grad 3-4/frekvens</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	<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
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)</b>		<u>Sällsynta</u>  Tumörlyssyndrom
<b>Immunsystemet</b>	<u>Sällsynt</u>  Anafylaktisk reaktion^  <u>Ingen känd frekvens</u>  Avstötning av transplanterade organ	<u>Sällsynt</u>  Anafylaktisk reaktion^
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	<u>Ingen känd frekvens</u>  Förvärvad hemofili	
<b>Endokrina systemet</b>	<u>Vanliga</u>  Hypertyreos	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		<u>Ingen känd frekvens</u>  Interstitiell pneumoni
<b>Magtarmkanalen</b>		<u>Ingen känd frekvens</u>  Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, intestinal och tjocktarmsperforation)^
<b>Lever och gallvägar</b>	<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^

<b>Hud och subkutan vävnad</b>		<u>Mindre vanliga</u>  Angioödem  <u>Sällsynta</u>  Stevens-Johnsons syndrom <sup>^</sup> , toxisk epidermal nekrolys <sup>^</sup>  <u>Ingen känd frekvens</u>  Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom <sup>^</sup>
--------------------------------	--	--

<sup>^</sup> Se avsnitt 4.8 med beskrivning av valda biverkningar.

### Beskrivning av valda 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 och ges underhållsbehandling med lenalidomid

Underhållsbehandling med lenalidomid efter ASCT förknippas med en högre frekvens av neutropeni av grad 4 jämfört med underhållsbehandling med placebo (32,1 % jämfört med 26,7 % [16,1 % jämfört med 1,8 % efter start av underhållsbehandling] i CALGB 100104 respektive 16,4 % jämfört med 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterade biverkningar i form 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 med liknande frekvenser i armarna med underhållsbehandling med lenalidomid och armarna med underhållsbehandling med placebo i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter start av underhållsbehandling] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02).

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

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

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

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

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

Kombinationen av lenalidomid och dexametason hos nydiagnostiserade patienter med multipel myelom är associerad med en lägre frekvens av neutropeni av grad 4 (8,5 % för Rd och Rd18, jämfört med MPT (15 %). Febril neutropeni av grad 4 observerades i sällsynta fall (0,65 för Rd och Rd18 jämfört med 0,7 % i MPT).

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

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

- Patienter med mantelcellslymfom

Hos patienter med mantelcellslymfom är lenalidomid associerad med en högre incidens av neutropeni av grad 3 eller 4 (43,7 % hos lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 33,7 % hos patienter i

kontrollarmen i fas 2-studien). Episoder med febril neutropeni av grad 3 eller 4 observerades hos 6,0 % av lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 2,4 % hos patienterna i kontrollarmen.

- Patienter med follikulärt lymfom

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

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

### Venös tromboembolism

En ökad risk för DVT och PE är associerad med användningen av lenalidomid i kombination 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 i monoterapi (se avsnitt 4.5).

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

### Hjärtinfarkt

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

### Blödningsrubbningsar

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

### Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Fall av allergiska reaktioner såsom anafylaktisk reaktion och allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats vid användning av lenalidomid. En möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen.

Patienter som tidigare fått svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte ges 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 på 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 studier av nydiagnostiserat multipelt myelom hos patienter som tog lenalidomid i kombination med dexametason jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison.

- Myelodysplastiskt syndrom

Baslinjevariabler inklusive komplex cytogenetik och TP53-mutation är associerade 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 försäljningsgodkännandet (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 en statin.

## Sköldkörtelrubbningar

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

## ”Tumour flare”-reaktion (TFR) 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  $\geq 7$  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 svårighetsgrad 1 eller 2 och alla bedömdes vara behandlingsrelaterade. Majoriteten av händelserna inträffade i cykel 1. Inga rapporter om TLS förekom i studien MCL-001 (se avsnitt 4.4).

I studie NHL-007 rapporterades TFR hos 19/146 patienter (13,0 %) i lenalidomid/rituximabarmen och hos 1/148 patienter (0,7 %) i placebo/rituximabarmen. De flesta fallen av TFR (18 av 19) i lenalidomid/rituximabarmen inträffade under de två första behandlingscyklerna. En patient med FL i lenalidomid/rituximabarmen fick en TFR-biverkning av grad 3 medan ingen patient i placebo/rituximabarmen fick en sådan biverkning. I studie NHL-008 fick 7/177 patienter med FL (4,0



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

### Rubbningar i magtarmkanalen

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

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

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i sex fas 3-studier av nydiagnostiserat multipelt myelom och två fas 3-studier av recidiverande refraktärt multipelt myelom som beskrivs nedan.

#### Nydiagnostiserat multipelt myelom

- Underhållsbehandling med lenalidomid hos patienter som har genomgått ASCT

Säkerhet och effekt för underhållsbehandling med lenalidomid utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda 2-armade, placebokontrollerade multicenterstudie med parallella grupper i fas 3: 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 kunde delta i studien.

Inom 90-100 dagar efter ASCT randomiserades patienterna 1:1 till att få underhållsbehandling med antingen lenalidomid eller placebo. Underhållsdosen var 10 mg en gång dagligen på dag 1-28 i 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 dagen för progression eller död, beroende på vad som inträffade först. Totalt 460 patienter randomiserades: 231 patienter till lenalidomid och 229 patienter till 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 till 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 brytdatum den 1 februari 2016 redovisas i tabell 7.

**Tabell 7: Sammanfattning av övergripande effektdata**

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

CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; max = maximum; min = minimum; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad. <sup>a</sup> Medianvärdet är baserat på Kaplan-Meier-estimatet. <sup>b</sup> 95-procentigt CI runt medianvärdet.

<sup>c</sup> Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.

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

<sup>e</sup> Explorativt effektmått (PFS2). Lenalidomid som getts till patienter i placeboarmen som bytte arm före PD efter att studien avblindats betraktades inte som en andra linjens behandling. <sup>f</sup> Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

**Databrytdatum:** 17 dec 2009 och 01 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 kunde delta. Patienterna randomiserades 1:1 till att få underhållsbehandling med antingen lenalidomid eller placebo (10 mg en gång dagligen på dag 1-28 i upprepade 28-dagarscykler, höjt upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) efter 2 konsoliderande behandlingsskurer med lenalidomid (25 mg/dag, dag 1-21 i en 28-dagarscykel). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

Primärt effektmått i studien var PFS från randomisering till dagen för progression eller död, beroende på vad som inträffade först. Totalt 614 patienter randomiserades: 307 patienter till lenalidomid och 307 patienter till placebo.

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

Resultaten för PFS vid avblindning, efter en förplanerad interimanalys, med brytdatum 7 juli 2010 (31,4 månaders uppföljning) visade en 48 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död till 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 mindre i undergruppen av patienter med CR än i undergruppen av patienter som inte uppnått 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 observerad 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 observerad HR 0,90: (95 % CI 0,72, 1,13;  $p = 0,355$ ) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för överlevnadstid var 105,9 månader (95 % CI 88,8; NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % CI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

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

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

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

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

**Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata**

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckorscykler x 8) (N = 263)	Rd (4-veckorscykler x 6) (N = 260)
<b>IRAC-bedömd PFS (månader)</b>		
Median <sup>a</sup> PFS-tid, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-värde <sup>d</sup>	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
<b>Total överlevnad (månader)</b>		
Median <sup>a</sup> OS-tid, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-värde <sup>e</sup>	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
<b>Svar – n (%)</b>		
Totala svar: CR, VGPR eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Uppföljning (månader)</b>		
Median <sup>e</sup> (min, max): alla patienter	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

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

Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

Tvådelad 95 % CI om mediantiden.

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

p-värdet baseras på ostratifierat logrankningstest.

Medianuppföljningen beräknades från randomiseringsdatum.

Databrytdatum = 1 december 2016.

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

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

Säkerhet och effekt för lenalidomid utvärderades i en randomiserad, öppen, 3-armad multicenterstudie i fas 3 (MM-020) på patienter som var minst 65 år gamla, eller, om yngre än 65 år, inte var kandidater till stamcellstransplantation därför att de tackat nej till att genomgå stamcellstransplantation eller därför att stamcellstransplantation inte tillgängligt för patienten av kostnadsskäl eller andra skäl. I studien (MM-020) jämfördes lenalidomid och dexametason (Rd) givet med 2 olika behandlingdurationer (dvs. fram till sjukdomsprogression [armen Rd] eller under upp till arton

28dagarscykler [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 ( $\leq 75$  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 28dagarscykler 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 på basis av 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 fick profylax med antikoagulantia (låg molekylärt heparin, warfarin, heparin, lågdos acetylsalicylsyra) under studien.

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

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

**Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>Prövarbedömd PFS-- (månader)</b>			
Mediantid <sup>a</sup> för PFS, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-värde <sup>d</sup>			
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		
<b>PFS2<sup>e--</sup> (månader)</b>			
Mediantid <sup>a</sup> för PFS2, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-värde <sup>d</sup>			
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		
<b>Total överlevnad (månader)</b>			
Mediantid <sup>a</sup> för OS, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-värde <sup>d</sup>			
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 <sup>f</sup> (min, max): alla patienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Myelomsvar<sup>g</sup> n (%)</b>			
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)
<b>Svarsduration-- månader<sup>h</sup></b>			
Median <sup>a</sup> (95 % CI) <sup>b</sup>	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 = riskkvot; 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  $\geq 18$  cykler; SE = standardfel; T = talidomid; VGPR = mycket gott partiellt svar, vs = versus. <sup>a</sup> Medianvärdet är baserat på Kaplan-Meier-estimatet.

<sup>b</sup> 95-procentigt CI runt medianvärdet.

<sup>c</sup> Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.

<sup>d</sup> p-värdet baseras på ickestratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna. <sup>e</sup> Explorativt effektmått (PFS2). <sup>e</sup> Medianvärdet är det univariata statistiska utan justering för censur.

<sup>f</sup> Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarkategori, databrytdatum = 24 maj 2013).

<sup>h</sup> Databrytdatum 24 maj 2013

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

Säkerheten och effektiviteten för lenalidomid utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 3-armed multicenterstudie i fas 3 (MM-015) på patienter som var 65 år eller äldre och som hade ett serumkreatinin  $< 2,5$  mg/dl. I studien jämfördes lenalidomid i kombination med melfalan och prednison (MPR), med eller utan underhållsbehandling med lenalidomid till sjukdomsprogression, med melfalan och prednison under maximalt 9 cykler. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1:1 till en av de tre behandlingsarmarna. Patienterna stratifierades vid randomisering efter ålder ( $\leq 75$  kontra  $> 75$  år) och stadium (ISS-stadium I och II kontra stadium III).

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

Primärt effektmått 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 7 år i Mpp+p-armen.

I en analys av PFS, PFS2 och OS var brytdatum april 2013 och mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 62,4 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 10.

**Tabell 10. Sammanfattning av övergripande effektdata**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>Prövarbedömd PFS-- (månader)</b>			
Mediantid <sup>a</sup> för PFS, månader (95 % CI) <sup>b</sup>	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 MPp+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>PFS2-- (månader)<sup>c</sup></b>			
Mediantid <sup>a</sup> för 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 MPp+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
<b>Total överlevnad (månader)</b>			
Mediantid <sup>a</sup> för 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 MPp+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)
<b>Prövarbedömt myelomsvar (%)</b>			
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 utvärderbart svar (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Prövarbedömd svarsduration (CR+PR)-- (månader)</b>			
Median <sup>a</sup> (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 = riskkvot; M = melfalan; NE = ej möjligt att uppskatta; OS = total överlevnad; p = placebo; P = prednison, PD = progressiv sjukdom; PR = partiellt svar; R = lenalidomid; SD = stabil sjukdom; VGPR = mycket gott partiellt svar, vs = versus. <sup>a</sup>

Medianvärdet är baserat på Kaplan-Meier-estimatet.

<sup>c</sup> PFS2 (ett explorativt effektmått) definierades för alla patienter (ITT) som tiden från randomisering till start av tredje linjens antimyelombehandling (AMT) eller dödsfall för alla randomiserade patienter.



## *Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom*

En öppen, randomiserad, multicenterstudie i fas 3 (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 dexametason 40 mg/dag på dag 1, 8, 15 och 22 med 28 dagars intervall. I gruppen med lenalidomid/lågdos dexametason hade 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 fördel för lenalidomid/lågdos dexametason att minska.

### *Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim*

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

13 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 behandlingscyklerna. Dexametasonsdosen 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 laboriemässiga fynd.

Primärt effektmått i studien var tid till progression (TTP). Totalt utvärderades 353 patienter i Studien MM-009; 177 i len-/dex-gruppen och 176 i placebo-/dex-gruppen, och totalt 351 patienter utvärderades i studien MM-010; 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 interimsanalyser av båda studierna visade att kombinationsbehandling med len/dex var statistiskt signifikant överlägsen ( $p < 0,00001$ ) monoterapi med dexametason vad avser det primära effektmåttet, TTP (uppföljningens medianlängd var 98,0 veckor). I båda studierna var också frekvensen av komplett svar och den totala svarsfrekvensen i len-/dex-armen signifikant högre än i placebo-/dex-armen. 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 11 sammanfattar resultaten av uppföljningseffektanalysen – de poolade studierna MM-009 och MM-010.

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % 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 (CR), partiellt svar (PR) och total svarsfrekvens (CR+PR) var fortsatt signifikant högre i len-/dex-armen än i placebo-/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna är 164,3 veckor (95 % CI: 145,1, 192,6) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 136,4 veckor (95 % CI: 113,1, 161,7) för patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

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

Effektmått	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
<b>Tid till händelse</b>			<b>HR [95 % CI], pvärde<sup>a</sup></b>
Tid till progression 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
Progressionsfri överlevnad 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
Total överlevnad Median [95 % CI], veckor 1-års total överlevnadsfrekvens	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 (0,687; 1,009) p = 0,045
<b>Svarsfrekvens</b>			<b>Oddsquot [95 % CI], p-värde<sup>b</sup></b>
Totalt svar [n, %] Kompletta svar [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 (3,97; 7,71) p <0,001 6,08 (3,13; 11,80) p <0,001

a: Tvåsidigt log rank test som jämför överlevnadskurvorna mellan behandlingsgrupper. b: Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

### Follikulärt lymfom

#### AUGMENT-- CC-5013-NHL-007

Effekten och säkerheten för lenalidomid i kombination med rituximab jämfört med rituximab plus placebo utvärderades hos patienter med recidiverat/refraktärt iNHL inklusive FL i

en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie i fas 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

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

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

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

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

Sekundära mål för studien var att jämföra säkerheten för kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo. Ytterligare sekundära mål var att jämföra effekten av rituximab plus lenalidomid med rituximab plus placebo med användning av följande effektparametrar:

Frekvensen total respons (ORR), CR-frekvens och varaktighet av respons (DoR) med användning av IWG 2007 utan PET och OS.

Resultat från hela population av patienter med FL och MZL visade att studien, efter en medianuppföljning på 28,3 månader, uppfyllde det primära effektmåttet för PFS med en riskkvot (HR) på 0,45 (95 % konfidensintervall [CI]) (0,33; 0,61), p-värde < 0,0001. Effekresultat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 12.

**Tabell 12: Sammanfattning av effektdata för follikulärt lymfom – studie CC-5013-NHL-007**

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid och rituximab (N = 147)	Placebo och rituximab (N = 148)
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS) (EMA:s regler för censurering)</b>		
Median PFS <sup>a</sup> (95 % CI) (månader)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55) <sup>b</sup>	
p-värde	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Objektive respons<sup>d</sup> (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)</b> 95 % CI <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
<b>Komplett respons<sup>d</sup>, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)</b> 95 % CI <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
<b>Varaktighet av respons<sup>d</sup> (median) (månader)</b> 95 % CI <sup>a</sup>	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)

<b>Total överlevnad<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
OS- frekvens vid 2 år %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95 % CI]	0,45 (0,22; 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Uppföljning</b>		
Medianduration för uppföljning (min, max) (månader)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

<sup>a</sup> Medianuppskattning baserat på Kaplan-Meier-analys

<sup>b</sup> Riskkvoten och dess konfidensintervall uppskattades med ostratifierad Cox proportionell riskmodell.

<sup>c</sup> p-värde från logrankningstest

<sup>d</sup> Sekundära och explorativa effektmått är ej  $\alpha$ -kontrollerade

<sup>e</sup> Vid en medianuppföljning på 28,6 månader inträffade 11 dödsfall i R<sup>2</sup>-armen och 24 dödsfall i kontrollarmen.

<sup>f</sup> Exakt konfidensintervall för binomialfördelning.

### *Follikulärt lymfom hos patienter refraktära mot rituximab*

MAGNIFY-- CC-5013-NHL-008

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

Under induktionsbehandlingen gavs lenalidomid 20 mg dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 cykler eller tills oacceptabel toxicitet inträffade, eller tills samtycke drogs tillbaka eller till sjukdomsprogression. Rituximabdosen var 375 mg/m<sup>2</sup> varje vecka under cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och på dag 1 i varannan 28-dagarscykel (cykel 3, 5, 7, 9 och 11) i upp till 12 behandlingscykler. Rituximabdosen beräknades baserat på patientens kroppsytta (BSA) och verkliga vikt.

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

**Tabell 13: Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandling) i studie CC-5013-NHL-008**

	Alla försökspersoner			Försökspersoner med FL		
	Totalt N = 187 <sup>a</sup>	Refraktär mot rituximab: Ja N = 77	Refraktär mot rituximab: Nej N = 110	Totalt N = 148	Refraktär mot rituximab: Ja N = 60	Refraktär mot rituximab: Nej N = 88
ORR, n (%) (CR+cRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Antal responders</b>	<b>N = 127</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 82</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 69</b>

% försökspersoner med DoR <sup>b</sup> ≥ 6 mån. (95 % CI) <sup>c</sup>	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% försökspersoner med DoR <sup>b</sup> ≥ 12 mån. (95 % CI) <sup>c</sup>	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

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

<sup>a</sup> Primär analyspopulation i denna studie är population utvärderingsbar avseende induktionseffekt (*induction efficacy evaluable, IEE*)

<sup>b</sup> Varaktighet av respons definieras som tid (månader) från initial respons (minst PR) till dokumenterad sjukdomsprogression eller död, beroende på vad som inträffar först.

<sup>c</sup> Statistisk beräkning med Kaplan-Meier-metod. 95 % CI baseras på Greenwoods formel.

Obs! Analysen har endast utförts på försökspersoner som uppnått PR eller bättre resultat efter den första dosen med induktionsbehandling och före behandling i någon underhållsperiod och någon efterföljande lymfombehandling under induktionsperioden. Procentantalet baseras på totalt antal responders.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat ett produktspecifikt undantag för lenalidomid som gäller alla grupper av den pediatrika populationen för mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

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

Samtidig administrering med en måltid med högt fetthinnehåll och högt kaloriinnehåll till friska försökspersoner minskar absorptionens omfattning, vilket leder till en minskning på cirka 20 % av AUC (arean under koncentrations-tidkurvan) och en sänkning på 50 % av  $C_{max}$  i plasma. I huvudprövningarna på 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.

### Distribution

*In vitro* var (<sup>14</sup>C)-lenalidomids bindning till plasmaproteiner låg, med en genomsnittlig plasmaproteinbindning på 23 % hos patienter med multipelt myelom och 29 % hos friska försökspersoner.

Lenalidomid föreligger 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-enzymerna, vilket tyder på att administrering av lenalidomid tillsammans med läkemedel som hämmar cytokrom P450-enzymerna 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 tyder på att lenalidomid inte är ett substrat för humant bröstcancerresistensprotein (BCRP), transportörerna MRP1, MRP2 eller MRP3 av multiläkemedelsresistent protein (MRP), organiska anjontransportörer (OAT) OAT1 och OAT3, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1), organiska katjontransportörer (OCT) OCT1 och OCT2, ”multidrug and toxin extrakilon protein” (MATE) MATE1, och nya (novel) organiska katjontransportörer (OCTN) OCTN1 och OCTN2.

*In vitro*-studier tyder på att lenalidomid inte har någon hämmande effekt på human BSEP (bile salt export pump), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 och OCT2. Merparten av lenalidomid utsöndras via njurarna. Hos patienter med normal njurfunktion var andelen lenalidomid som utsöndrades via njurarna 90 % av totalt clearance och 4 % utsöndrades i feces.

Lenalidomid metaboliseras i ringa grad eftersom 82 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Hydroxylenalidomid och N-acetyl-lenalidomid utgör 4,59 % respektive 1,83 % av den utsöndrade dosen. Renalt clearance av lenalidomid överskrider den glomerulära filtrationshastigheten, vilket innebär att lenalidomid utsöndras aktivt i åtminstone 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 och 5 timmar hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom eller mantelcellslymfom.

### Äldre

Inga särskilda kliniska studier har utförts 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 sannolikheten för nedsatt njurfunktion är större hos äldre patienter ska försiktighet iaktas i valet av dos och det är tillrådligt att kontrollera njurfunktionen.

### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenalidomid studerades hos deltagare med nedsatt njurfunktion orsakad av ickemaligna tillstånd. I denna studie användes två metoder för att klassificera njurfunktion; kreatininclearance i urin mätt över 24 timmar och kreatininclearance beräknad med Cockcroft-Gaults formel. Resultaten tyder på att totalt clearance av lenalidomid minskar med nedsatt njurfunktion (<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 deltagare och patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 30 % av läkemedlet i

kroppen avlägsnades under en enstaka 4 timmars dialysbehandling. Rekommenderade dosjusteringar hos patienter med nedsatt njurfunktion beskrivs i avsnitt 4.2.

### Nedsatt leverfunktion

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

Även olika visceraler 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 administrering 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 administrering 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 administrering 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.

Mutagenicitetsstudier *in vitro* (bakteriell mutation, humana lymfocyter, muslymfocyter, Syrian Hamster Embryocell-transformation) och *in vivo* (råttmikronukleus) visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med lenalidomid.

Utvecklingstoxicitetsstudier utfördes tidigare på kanin. I dessa studier administrerades 3, 10 och 20 mg/kg/dag peroralt till kaniner. 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

Laktos  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Kroskarmellosnatrium (E468)  
Magnesiumstearat (E572)

#### Kapselskal

Lenalidomide Cipla 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg hårda kapslar

Gelatin  
Titandioxid (E171)

Lenalidomide Cipla 10 mg, 15 mg och 20 mg hårda kapslar

Indigokarmin (E132)

Lenalidomide Cipla 10 mg och 20 mg hårda kapslar

Gul järnoxid (E172)

#### Tryckfärg

Lenalidomide Cipla 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg hårda kapslar

Shellack  
Propylenglykol  
Koncentrerad ammoniak  
Svart järnoxid  
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

13 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lenalidomide Cipla kapslar med 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg och 25 mg är förpackade i blisterförpackningar med 7 kapslar bestående av PVC/Aclar och aluminiumblisterfolie.

Förpackningsstorlek: 7 och 21.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kapslarna 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.

Sjukvårdspersonal och vårdgivare ska ha engångshandskar på sig vid hantering av blister eller kapsel.

Engångshandskarna ska sedan avlägsnas försiktigt för att undvika hudkontakt, läggas i en förslutningsbar polyetylen plastpåse och kasseras i enlighet med lokala krav. Tvätta sedan händerna noggrant med tvål och vatten. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de är gravida, ska inte hantera blister eller kapsel (se avsnitt 4.4).

Ej använt läkemedel och avfall ska återlämnas till apotekspersonalen för säkert omhändertagande enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60,  
Box-19, 2018 Antwerp,  
Belgien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 37326  
10 mg: 37327  
15 mg: 37328  
20 mg: 37329  
25 mg: 37330

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.06.2022