

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 10 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 15 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 20 mg kovat kapselit
Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 33,2 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 66,4 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 99,7 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 10 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 132,9 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 15 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 199,3 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 20 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 265,8 mg laktoosia.

Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit
Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kapseli sisältää 332,2 mg laktoosia.

Yksi kapseli sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön vihreä tai vaaleanvihreä kansiosa, noin 14,3 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”2.5”.

Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön valkoinen kansiosa, noin 18,0 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”5”.

Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön keltainen kansiosa, noin 18,0 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”7.5”.

Lenalidomid Zentiva 10 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön keltainen runko-osa ja läpinäkymätön vihreä tai vaaleanvihreä kansiosa, noin 21,7 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”10”.

Lenalidomid Zentiva 15 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön sininen tai vaaleansininen kansiosa, noin 21,7 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”15”.

Lenalidomid Zentiva 20 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön sininen tai vaaleansininen runko-osa ja läpinäkymätön vihreä tai vaaleanvihreä kansiosa, noin 21,7 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”20”.

Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön valkoinen kansiosa, noin 21,7 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multipple myelooma

Lenalidomid Zentiva monoterapiana on tarkoitettu ylläpitohoidoksi aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multipple myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

Lenalidomid Zentiva yhdistelmähoitona (ks. kohta 4.2) on tarkoitettu sellaisten aiemmin hoitamattomien multipple myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi.

Lenalidomid Zentiva yhdessä deksametasonin kanssa on tarkoitettu sellaisten multipple myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Lenalidomid Zentiva -hoito on annettava syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Seuraavat tiedot koskevat kaikkia alla kuvattuja käyttöaihteita:

- 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 unohduksesta on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen tavalliseen aikaan ja unohduksesta on kulunut yli 12 tuntia, potilas ei saa ottaa annosta, vaan hänen on otettava seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Annostus

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

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

Ylläpitohoito lenalidomidilla voidaan aloittaa vasta, kun potilas on toipunut hematologisesti riittävästi autologisen kantasolusiirron jälkeen, eikä hänellä ole todettu taudin etenemistä. Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Counts, ANC) on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä on $< 75 \times 10^9/l$.

Suositelu annos

Suositelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta jatkuvasti (28 vuorokauden pituisten 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 pienentämisvaiheet*

	Aloitusannos (10 mg)	Mahdollinen suurennettu annos (15 mg) ^a
Annostaso –1	5 mg	10 mg
Annostaso –2	5 mg (28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1–21)	5 mg
Annostaso –3	Ei sovellu	5 mg (28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1–21)
	Pienin sallittu annos on 5 mg (28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1–21)	

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

• *Trombosytopenia*

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

• *Neutropenia*

Kun neutrofiilimäärä	Suositelu toimenpide ^a
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa

Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $0,5 \times 10^9/l$ Pala arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa
---	--

^a 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 deksametasonin kanssa taudin etenemiseen asti, jos potilas ei sovellu siirteen 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 pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21. Suositeltu deksametasoniannos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Potilaat voivat jatkaa lenalidomidi- ja deksametasonihoitoa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

• Annoksen pienentämiskäytännöt

	Lenalidomidia	Deksametasonia
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

^a Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

• Trombosytopenia

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

^a 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.

• Neutropenia

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

Hematologisen toksisuuden yhteydessä lenalidomidihoito 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 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 $< 75 \times 10^9/l$.

Suosittelut annos

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden 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 pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21, taudin etenemiseen asti.

• *Annoksen pienentämism vaiheet*

	Lenalidomidi	Melfalaani	Prednisoni
Aloitusannos	10 mg ^a	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	NA	0,25 mg/kg

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

• *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 25 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidi- ja melfalaanihoitoa 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 annostuksella (annostaso –2 tai –3) kerran vuorokaudessa

• *Neutropenia*

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

^a Jos potilas ei ole saanut granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), aloita G-CSF-hoito.

Jatka G-CSF-hoitoa tarpeen mukaan seuraavan syklin 1. päivänä ja jatka lenalidomidin antamista, jos neutropenia on ainoa annokseen liittyvä toksisuus. Muussa tapauksessa pienennä annosta yhdellä annostasolla seuraavan syklin alussa.

Multippleli 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 plasmakomponenttien luvunfiltraatiosta $< 30 \times 10^9/l$.

Suosittelut annos

Suosittelu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden 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 määräävien lääkärin on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan terveyden ja sairauden tila huomioon ottaen.

• *Annoksen pienentämisen vaiheet*

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 arvoon $30 \times 10^9/l$	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

• *Neutropenia*

Kun neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide ^a
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 neutropenia	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$	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.

Kaikki käyttöaiheet

Muun 3. tai 4. asteen toksisuuden yhteydessä, jos sen katsotaan liittyvän lenalidomidiin, hoito on lopetettava ja aloitettava uudelleen lääkärin harkinnan mukaan seuraavaksi pienemmällä annostasolla vasta sen jälkeen, kun toksisuus on korjautunut ≤ 2 . asteeseen.

Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava, jos ilmaantuu 2. tai 3. asteen ihottumaa. Lenalidomidihoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeemaa, 4. asteen ihottumaa, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) tai yleisoireista eosinofilista oireyhtymää (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Erytisryhmät

Pediatriset potilaat

Lenalidomid Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon 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 pituisen 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 yhdistelmähoitoa huonommin kuin nuoremmat potilaat. Nämä potilaat keskeyttivät hoidon alle 75-vuotiaita potilaita useammin, koska eivät sietäneet hoitoa (3. tai 4. asteen haittatapahtumat ja vakavat haittatapahtumat).

- *Multipplel myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa*
Multipplel myeloomaa sairastavien, vähintään 65-vuotiaiden prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi lenalidomidia/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.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Lenalidomidit 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 multipplel myeloomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kohtalaista tai vakavaa 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 faasin 3 kliinisistä tutkimuksista kokemusta.

- *Multipple myelooma*

Munuais toiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (Vuorokaudet 1-21 toistuvassa 28 vuorokauden pituisessa syklissä)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ¹
Vaieka munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ² 15 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.

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

² 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.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Lenalidomid Zentiva -kapselit 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 tyhjiin 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

Raskautta koskeva varoitus

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vakavia 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 ≥ 50 vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen ≥ 1 vuoden ajan (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

Neuvonta

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

- potilas ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- potilas 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
- potilaan on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- potilas on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- potilas ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti lenalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- potilas ymmärtää ja hyväksyy vähintään neljän viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- potilas 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:

- potilaan on ymmärrettävä odotettavissa oleva teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- potilaan 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 tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (siitäkin huolimatta, että miehelle on tehty vasektomia)
- potilaan on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi Lenalidomid Zentiva -hoidon aikana tai pian Lenalidomid Zentiva -hoidon 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 vaatimukset ja että potilaan ymmärrys on riittävällä tasolla
- 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 hoitotauon aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas ei aiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle lääkärille

ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavia voidaan pitää soveltuvina ehkäisymenetelminä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (Intrauterine System, IUS)
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuolilyhdyntä ainoastaan vasektomialla steriloitujen miespuolisten kumppaneiden 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, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyymfoomaa 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 raskaustestejä (vähimmäisherkyys 25 mIU/ml) terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa seuraavien ohjeiden mukaan. Tämä vaatimus koskee myös naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sitoutuneet täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen annon tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Lenalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä.

Ennen hoidon aloittamista

Raskaustesti on tehtävä terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa neuvonnan aikana lenalidomidin määräämisen yhteydessä, tai lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla käyntiä edeltävän kolmen vuorokauden aikana, kun potilas on käyttänyt luotettavaa raskaudenehkäisyä vähintään neljä viikkoa. Testin on vahvistettava, että potilas ei ole raskaana aloittaessaan lenalidomidihoidon.

Seuranta ja hoidon päättäminen

Terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa tehtävä raskaustesti on toistettava vähintään neljän viikon välein, mukaan lukien vähintään neljä viikkoa hoidon päättymisen 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.

Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä lenalidomidihoidon päättymistä seuraavan viikon aikana.

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, lääkemääräyksen antamisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, lenalidomidi on toimitettava 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja terveydenhuoltohenkilöstön valvomannassa tehdyn negatiivisen raskaustestin jälkeen.

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboembolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

Multippelia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyi pienempi laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) riski kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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

Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, pitää tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai potilaalla aiemmin ollut tromboembolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, on käytettävä varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuus on yli 12 g/dl, erytropoieettisten aineiden antaminen on keskeytettävä.

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan tromboembolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta. Profylaktisia antitromboottisia valmisteita on suositeltava erityisesti potilaille, joilla muita veritulpan riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä

on tehtävä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee mitä tahansa tromboembolisia tapahtumia, hoito täytyy keskeyttää ja standardihoito verenohennuslääkkeillä on aloitettava. Kun potilaan tila on saatu vakaaksi verenohennushoidolla ja kaikki tromboemboliseen tapahtumaan liittyvät komplikaatiot on hoidettu, voidaan lenalidomidihoitoa jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan on jatkettava verenohennuslääkitystä lenalidomidihoitoa saadessaan.

Neutropenia ja trombosytopenia

Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombosytopenia. Sytopenioita on seurattava määrittämällä täydellinen verenkuvaa, valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytilaskenta, hemoglobiini ja hematokriitti lähtötilanteessa, kerran viikossa lenalidomidihoidon ensimmäisen 8 viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen.

Manttelisolulymfoomapotilaita on seurattava 2 viikon välein hoitosykleissä 3 ja 4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

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

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 on noudatettava varovaisuutta.

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 haittavaikutuksia raportoitiin suuriannoksen melfalaanin hoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa. Toisessa analyysissä havaittiin tapahtumia, jotka ilmenivät ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen. Tutkimuksessa IFM 2005-02 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpito hoitovaiheessa.

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipple 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 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidin 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 % ylläpito hoidon 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 multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron, havaittiin 3. ja 4. asteen trombosytopeniaa enemmän lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä kuin lumelääkettä saaneessa tutkimusryhmässä (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02). 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 multipple myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksen 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/talidomidiryhmässä, 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-/talidomidiryhmässä, ks. kohta 4.8).

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

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

Äskettäin diagnosoitua multipplea 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 0,0 % MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

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

- *Multipple myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa*
Multipplea myeloomaa sairastavilla, vähintään yhtä aiempaa hoitoa saaneilla 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; 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 liittyy multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen trombositopenian suurentunut ilmaantuvuus (9,9 %:lla 3. asteen trombositopeniaa ja 1,4 %:lla 4. asteen trombositopeniaa lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombositopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombositopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista; ks. kohta 4.8).

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*
Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavien potilaiden lenalidomidihoidon liittyy 3. ja 4. asteen neutropenian ja trombositopenian suurempi esiintyvyys lumelääkettä saaviin potilaisiin verrattuna (ks. kohta 4.8).

- *Manttelisolulymfooma*
Manttelisolulymfoomapotilaiden lenalidomidihoidon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen neutropenian esiintyvyys verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (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 äskettäin diagnosoidun multipplein myelooman pitkäaikaishoitoon.

Syöpöoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen ja tuumorilyysioireyhtymä

Koska lenalidomidilla on antineoplastisia ominaisuuksia, tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymää ja syöpöoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio) on havaittu yleisesti kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla ja melko harvoin lymfoomapotilailla, jotka saivat lenalidomidihoitoa. Lenalidomidihoidon aikana on raportoitu tuumorilyysioireyhtymästä aiheutuneita kuolemantapauksia.

Tuumorilyysioireyhtymän ja syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoidon pitäminen tällöin aloittaa varoen. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, erityisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annosta suurennettaessa, ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava. Lenalidomidihoidon saaneilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää harvinaisina tapauksina mutta sitä ei ole raportoitu lenalidomidihoidon saaneilla myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla.

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).

Haittavaikutukset

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, olivat haittavaikutukset (7/11 [64 %]).

Potilaita, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää sen vuoksi tarkkailla huolellisesti haittavaikutusten (ks. kohta 4.8), mukaan lukien syöpöoireiden ja -löydösten tilapäiseen pahenemiseen (tumour flare -reaktio) liittyvien oireiden, havaitsemiseksi. Annosmuutokset tumour flare -reaktion yhteydessä, ks. kohta 4.2. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan ≥ 5 cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan ≥ 3 cm:n leesiota.

Syöpöoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio)

- *Manttelisolulymfooma*

Potilaiden huolellista seuranta ja arviointia suositellaan tumour flare -reaktion varalta. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulymfoomaa osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat kookkaita (vähintään yksi leesio, jonka suurin halkaisija on ≥ 7 cm), saattaa olla syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen riski. Tutkimuksissa MCL-002 ja MCL-001 potilaille, joilla esiintyi syöpöoireiden ja -löydösten tilapäistä asteen 1 tai 2 pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumeavia kipulääkkeitä syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohta 4.2.)

Allergiset reaktiot

Lenalidomidihoidon saaneilla potilailla on raportoitu allergisia/yliherkkyysoireyhtymiä (ks. kohta 4.8). Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista

nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu lenalidomidin käytön yhteydessä. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava potilaita tarkkailemaan näiden reaktioiden merkkejä ja oireita, ja potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos 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 on harkittava muissa ihoreaktioissa vakavuusasteesta riippuen. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Laktoosi-intoleranssi

Lenalidomid Zentiva -kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainten (second primary malignancies, SPM) lisääntymistä aikaisemmin lenalidomidi/deksametasoni-hoitoa saaneilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla (3,98/100 henkilövuotta) verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (1,38/100 henkilövuotta). Ei-invasiiviset uudet primaarikasvaimet koostuvat ihon tyvisolu- tai okasolusyöivistä. Useimmat invasiivisista uusista primaarikasvaimista olivat kiinteitä tuumoreita.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin äskettäin diagnosoitua multipplia myeloomaa sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainten (AML- ja MDS-tapausten) 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 primaarikasvainten 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 primaarikasvainten esiintyvyys (0,16/100 henkilövuotta) ei suurentunut verrattuna talidomidin käyttöön yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa (0,79/100 henkilövuotta).

Uusien kiinteiden primaarikasvainten 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).

Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainten riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multipplia myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määritetty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä Lenalidomid Zentiva -valmistetta 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 primaarikasvainten ilmaantuvuus oli lenalidomidiryhmissä 1,36/100 henkilövuotta ja 1,05/100 henkilövuotta lumelääkeryhmissä (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 primaarikasvainten esiintymisen riski on otettava huomioon ennen lenalidomidihoidon aloittamista joko yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksen 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 myelooiseksi leukemiaksi (AML)

Karyotyypit

Lähtötilanteen muuttajat, mukaan lukien kompleksinen sytogenetiikka, liittyvät taudin etenemiseen AML:ksi, jos potilas on riippuvainen verensiirroista ja hänellä on deleetio (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 deleetio (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 myelooiseksi 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 p53-proteiinin 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, B-solusyöväät ja ei-melanoomatyypiset ihosyövät.

Maksahäiriöt

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmähoitossa (akuutti maksan vajaatoiminta, toksinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen hepatiitti).

Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonnut maksaentsyymi-arvot 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 toimintakoe-*arvot* 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 siirteeseen saajiksi, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron. Vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyi neutropeniaan liittyviä ≥ 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 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.

- *Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavat potilaat*

Kyvvyttömyys sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa (3. tai 4. asteen haittatapahtumat, vakavat haittatapahtumat, hoidon keskeyttäminen) oli yleisempää potilailla, joiden ikä oli > 75 vuotta, ISS-vaihe III, ECOG-suorituskykypisteet ≤ 2 tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min. Potilaan kyky sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa on arvioitava huolellisesti, jolloin on otettava huomioon potilaan ikä, ISS-vaihe III, ECOG-suorituskykypisteet ≤ 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 seuranta suositellaan.

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. 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 vaihtoehtoista diagnoosia ei voida vahvistaa.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erytropoeettisia lääkeaineita tai muita tromboosiriskiä suurentavia lääkeaineita, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee antaa varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaville multipplel 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 suoritetussa *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 luotettavin menetelmin (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Varfariini

Useiden 10 mg:n lenalidomidiannosten samanaikaisella antamisella ei ollut vaikutusta R- ja S-varfariinin 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 digoksiiniin (0,5 mg, kerta-annos) plasma-aktiivisuus 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, rhabdomyolysin 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 imetys

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 ehkäisymenetelmää. Jos lenalidomidihoitoa saaneella potilaalla todetaan raskaus, hoito on lopetettava ja potilas on ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkäriin arviointia ja konsultointia varten. Jos lenalidomidia ottavan miespotilaan kumppanilla todetaan raskaus, kumppani suositellaan ohjattavan teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkäriin arviointia ja konsultointia 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). Varotoimena 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 yhden 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 vakavia 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 rintamaitoon. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava lenalidomidihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Rotalle tehty hedelmällisyystutkimus käyttäen 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, heitehuimausta, uneliaisuutta, kierto- ja heitehuimausta ja näön sumenemista. Sen vuoksi on suositeltavaa olla varovainen ajamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 ilmenneet haittavaikutukset määriteltiin konservatiivisesti. Taulukossa 1 on kuvattu suuriannoksisen melfalaanin ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpitohoiton 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 % ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen]) tutkimuksessa CALGB 100104.

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitoehdolla 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 lenalidomidiylläpitoehdolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (79,0 % [71,9 % ylläpitohoiton 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 multippeli 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 multippeli 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 %).

Multippeli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Kahdessa faasin 3 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 353 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmälle ja 351 potilasta lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmälle.

Vakavimmat haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin/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 multippelin myelooman kliinisissä tutkimuksissa (MM-009 ja MM-010) olivat väsymys (43,9 %), neutropenia (42,2 %), ummetus (40,5 %), ripuli (38,5 %), lihaskramppi (33,4 %), anemia (31,4 %), trombosytopenia (21,5 %), ja ihottuma (21,2 %).

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla perustuu yhdessä faasin 2 ja yhdessä faasin 3 tutkimuksessa yhteensä 286 potilaasta saatuihin tietoihin (ks. kohta 5.1). Faasin 2 tutkimuksessa kaikki 148 potilasta sai lenalidomidihoitoa. Faasin 3 tutkimuksen kaksoissokkoiheessa 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 trombosytopenia (ks. kohta 4.4).

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

Manttelisolulyymfooma

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili manttelisolulyymfoomaa sairastavilla potilailla perustuu tietoihin 254 potilaasta, jotka osallistuivat faasin 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 haittavaikutukset (7/11 [64 %]). Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan ≥ 5 cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan ≥ 3 cm:n leesiota.

Haittavaikutustaulukko

Lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyydet on määritetty 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.

Haittavaikutustaulukko: monoterapiana multippeliin myeloomaan

Seuraava taulukko koostuu äskettäin diagnosoitua multippeliä myeloomaa sairastavien, autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden lenalidomidiylläpitohoitoa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multippeliä 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 multippeliä myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia ylläpitohoitona

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{◇, a}, ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio[◇], keuhkoputkitulehdus[◇], influenssa[◇], maha-suolitulehdus[◇], sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Infektio[◇], virtsatietulehdus^{◇*}, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{◇, a}, neutropeeninen infektio</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis^{◇, b}, bakteremia, keuhkoinfektio[◇], alahengitysteiden bakteeri- infektio, keuhkoputkitulehdus[◇], influenssa[◇], maha-suolitulehdus[◇], vyöruusu[◇], infektio[◇]</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä^{◇*}</p>	
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◇}, kuumeinen neutropenia^{^◇}, trombosytopenia^{^◇}, anemia, leukopenia[◇], lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◇}, kuumeinen neutropenia^{^◇}, trombosytopenia^{^◇}, anemia, leukopenia[◇], lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Pansytopenia[◇]</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio</p>

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Parestesia <u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia	<u>Yleinen</u> Päänsärky
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia ^{◇,*}	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi ^{^,◇,d}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Yskä <u>Yleinen</u> Hengenahdistus [◇] , vetinen nuha	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus [◇]
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi <u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit <u>Yleinen</u> Lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus

[◇] 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.

^a ”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.

^b ”Sepsis” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

^c ”Perifeerinen neuropatia” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia.

^d ”Syvä laskimotromboosi” on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: syvä laskimotromboosi, tromboosi, laskimotromboosi.

Haittavaikutustaulukko: yhdistelmähoitona multippeliin myeloomaan

Seuraava taulukko koostuu multippelia myeloomaa ja siihen saatua yhdistelmähoitoa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multippelia 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 multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoitoa yhdistettynä deksametasoniin tai melfalaaniin ja prednisoniin

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume[◇], ylähengitysteiden infektio[◇], bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)[◇], nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus[◇]</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis[◇], sivuontelotulehdus[◇]</p>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkokuume[◇], bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)[◇], sepsis[◇], keuhkoputkitulehdus[◇]</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä^{^◇}, ihon okasolusyöpä^{^◇,*}</p>	<p><u>Yleinen</u> Akuutti myeloinen leukemia[◇], myelodysplastinen oireyhtymä[◇], ihon okasolusyöpä^{^◇,**}</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia[◇], tyvisolusyöpä^{^◇}, tuumorilyysioireyhtymä</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◇}, trombosytopenia^{^◇}, anemia[◇], verenvuotohäiriö[^], leukopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{^◇}, pansytopenia[◇]</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, hemolyyttinen anemia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◇}, trombosytopenia^{^◇}, anemia[◇], leukopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{^◇}, pansytopenia[◇], hemolyyttinen anemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio, koagulopatia</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysoireyhtymät[^]</p>	
Umpieritys	<p><u>Yleinen</u> Hypotyreooidismi</p>	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia[◇], hyperglykemia, hypokalsemia[◇], ruokahalun vähentyminen, painon lasku</p> <p><u>Yleinen</u> Hypomagnesemia, hyperurikemia, dehydraatio[◇], hyperkalsemia⁺</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia[◇], hyperglykemia, hypokalsemia[◇], diabetes mellitus[◇], hypofosfatemia, hyponatremia[◇], hyperurikemia, kihti, ruokahalun väheneminen, painon lasku</p>

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Psyykkiset häiriöt	<u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus <u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin menetys	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia (pois lukien motorinen neuropatia), heitehuimaus, vapina, makuhäiriö, päänsärky <u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö	<u>Yleinen</u> Aivoverisuonitapahtuma [◇] , heitehuimaus, pyörtyminen <u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto [^] , ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia
Silmät	<u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö <u>Yleinen</u> Näkötarkkuuden heikentyminen	<u>Yleinen</u> Kaihi <u>Melko harvinainen</u> Sokeus
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u> Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus	
Sydän	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä [◇] , bradykardia <u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, pidentynyt QT-aika, eteislepatus, kammion ekstrasystolia	<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) ^{^◇} , eteisvärinä [◇] , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [◇] , takykardia, sydämen vajaatoiminta [◇] , sydänlihaskemia [◇]
Verisuonisto	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat [^] , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^◇} <u>Yleinen</u> Hypotensio [◇] , hypertensio, ekkymoosi [^]	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat [^] , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^◇} <u>Yleinen</u> Vaskuliitti <u>Melko harvinainen</u> Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus [◇] , nenäverenvuoto [^]	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus rasituksessa [◇] , hengenahdistus [◇]

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki hättävähäikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 hättävähäikutukset/yleisyys
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ripuli[◇], ummetus[◇], vatsakipu[◇], pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia</p> <p><u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto)[^], suun kuivuminen, suutulehdus, nielemishäiriö</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Koliitti, umpisuolen tulehdus</p>	<p><u>Yleinen</u> Ripuli[◇], ummetus[◇], vatsakipu[◇], pahoinvointi, oksentelu</p>
Maksa ja sappi	<p><u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa[◇]</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta[^]</p>	<p><u>Yleinen</u> Kolestaasi[◇], poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa[◇]</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta[^]</p>
Iho ja ihonalainen kudosis	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, kutina</p> <p><u>Yleinen</u> Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Ihon värjäytyminen, valoherkkyysreaktio</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottumat</p>
Luusto, lihakset ja sidekudosis	<p><u>Hyvin yleinen</u> Lihaskramppit, luukipu[◇], kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu[◇]), nivelkipu[◇]</p> <p><u>Yleinen</u> Lihashäikkous, nivelten turvotus, myalgia</p>	<p><u>Yleinen</u> Lihashäikkous, luukipu[◇], kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu[◇])</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien)[◇]</p> <p><u>Yleinen</u> Verivirtsaisuus[^], virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hankinnainen Fanconin oireyhtymä</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Munuaisten tubulusnekroosi</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><u>Yleinen</u> Erektiohäiriö</p>	

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki hättavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 hättavaikutukset/yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys [◇] , turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume [◇] , voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, myalgia, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset) <u>Yleinen</u> Rintakipu, letargia	<u>Yleinen</u> Väsymys [◇] , kuume [◇] , voimattomuus
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen	
Vammat ja myrkytykset	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio [^]	

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen hättavaikutusten kuvaus.

[◇] Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut hättavaikutukset sellaisilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa tai yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

+ Koskee ainoastaan vakavia hättavaikutuksia.

*Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa myeloomapotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lenalidomidi-/deksametasonihoitoa verrokkiryhmiin verrattuna

** Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia verrokkiryhmiin verrattuna

Hättavaikutustaulukko: monoterapiana

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

Taulukko 3. Hättavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla[#]

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki hättavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 hättavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇]	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume [◇] <u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , keuhkoputkitulehdus
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇}
Umpieritys	<u>Hyvin yleinen</u> Hypotyreooidismi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen <u>Yleinen</u> Raudan ylikuormitus, painon lasku	<u>Yleinen</u> Hyperglykemia [◇] , ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt		<u>Yleinen</u>

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki hättävähäikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 hättävähäikutukset/yleisyys
		Mielialan vaihtelut ^{v,~}
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Heitehuimaus, päänsärky <u>Yleinen</u> Parestesia	
Sydän		<u>Yleinen</u> Akuutti sydäninfarkti ^{^,◇} , eteisvärinä [◇] , sydämen vajaatoiminta [◇]
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypertensio, hematooma	<u>Yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^,◇}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Nenäverenvuoto [^]	
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus <u>Yleinen</u> Suun kuivuus, dyspepsia	<u>Yleinen</u> Ripuli [◇] , pahoinvointi, hammassärky
Maksa ja sappi	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudös	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, ihon kuivuminen, kutina	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskramppit, luusto- ja lihaskivut, (mukaan lukien selkäkipu [◇] ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu [◇]
Munuaiset ja virtsatie		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta
Yleisöireet ja antopaikassa todetut häit	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, perifeerinen edeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, luusto- ja lihaskivut, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
Vammat ja myrkytykset		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

[^] Ks. kohta 4.8 valittujen hättävähäikutusten kuvaus

[◇] Hättävähäikutukset, jotka on raportoitu vakavina myelodysplastisia oireyhtymiä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

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

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

Myelodysplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

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

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

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , nenänielun tulehdus, keuhkokuume [◇] <u>Yleinen</u> Sinuiitti	<u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , keuhkokuume [◇]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio), okasolusyöpä ^{^,◇} , tyvisolusyöpä ^{^,◇}
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇] , anemia [◇] <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇}	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen, painon lasku, hypokalemia <u>Yleinen</u> Dehydraatio [◇]	<u>Yleinen</u> Dehydraatio [◇] , hyponatremia, hypokalsemia
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u> Unettomuus	
Hermosto	<u>Yleinen</u> Dysgeusia, päänsärky, perifeerinen neuropatia	<u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, letargia

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u> Kiertohuimaus	
Sydän		<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) ^{^,◇} , sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypotensio [◇]	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi [◇] , keuhkoembolia ^{^,◇} , hypotensio [◇]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus [◇]	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus [◇]
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, pahoinvointi [◇] , oksentelu [◇] , ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu [◇]	<u>Yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu [◇] , ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat (mukaan lukien allergiset ihottumat), kutina <u>Yleinen</u> Yöhikoilu, ihon kuivuminen	<u>Yleinen</u> Ihottumat
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, selkäkipu <u>Yleinen</u> Nivelkipu, raajakipu, lihasheikkous [◇]	<u>Yleinen</u> Selkäkipu, lihasheikkous [◇] , nivelkipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatie		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta [◇]
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus [◇] , perifeerinen edeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume [◇] , yskä) <u>Yleinen</u> Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Kuume [◇] , voimattomuus [◇] , väsymys

[^] Ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

[◇] Haittavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina manttelisolulymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa. Manttelisolulymfoomassa käytetty algoritmi:

- Manttelisolulymfoomaa koskeva faasin 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 faasin 2 tutkimus
 - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi $\geq 5\%$:lla tutkittavista

- o kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla
- o kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla.

Haittavaikutustaulukko: Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset

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

Taulukko 5. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<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
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		<u>Harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä
Veri ja imukudos	<u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat) [^]
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta [^] , toksinen maksatulehdus [^] , sytolyttinen maksatulehdus [^] , kolestaattinen maksatulehdus [^] , sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen maksatulehdus [^]	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta [^] , toksinen maksatulehdus [^]

Elinjärjestelmä/ suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Iho ja ihonalainen kudος		<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 vakavia hengenvaarallisia syntymävaurioita. Lenalidomidi aiheutti apinoissa epämuodostumia, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia (ks. kohta 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 ylläpitohoitoa lenalidomidilla*

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 4. asteen neutropenian esiintyvyyteen lumelääkehoitoon verrattuna (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpito-hoidon 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 % ylläpito-hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

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 % ylläpito-hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

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

Lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (8,5 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoittoon (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 multipple myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyys (8,1 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoittoon (11 %).

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

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (34,1 %

MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna 13MPp+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 multipplela 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 %).

- *Multipplela myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa*
Multipplela 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/deksametasonilla hoidetuista potilaista). 4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (0,6 %:lla lenalidomidilla/deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä/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/deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombosytopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombosytopeniaa lumelääkkeellä/deksametasonilla hoidetuista potilaista).

- *Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä*
Myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla esiintyy lenalidomidin käytön yhteydessä yleisemmin asteen 3 tai 4 neutropeniaa (faasin 3 tutkimuksessa 74,6 %:lla lenalidomidihoidoa saaneista potilaista verrattuna 14,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista). Asteen 3 ja 4 kuumeisen neutropenian jaksoja havaittiin 2,2 %:lla lenalidomidihoidoa saaneista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Asteen 3 ja 4 trombosytopeniaa esiintyy yleisemmin lenalidomidin käytön yhteydessä (faasin 3 tutkimuksessa 37 %:lla lenalidomidihoidoa saaneista potilaista verrattuna 1,5 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista).

- *Potilaat, joilla on manttelisolulyfooma*
Manttelisolulyfoomapotilailla esiintyy lenalidomidin käytön yhteydessä yleisemmin asteen 3 tai 4 neutropeniaa (43,7 %:lla lenalidomidihoidoa saaneista potilaista verrattuna 33,7 %:iin verrokkiryhmään faasin 2 tutkimuksessa kuuluneista tutkittavista). Asteen 3 ja 4 kuumeisen neutropenian jaksoja havaittiin 6,0 %:lla lenalidomidihoidoa saaneista potilaista verrattuna 2,4 %:iin verrokkiryhmään kuuluneista 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 multipplela myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyfoomaa 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 välikarsina (nenäverenvuoto); ruoansulatuselimistö (ikenien verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peräsuolen verenvuoto); munaiset ja virtsatiet (verivirtsaisuus); vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkyemoosi).

Yliherkkyysoireet

Allergisten/yliherkkyysoireiden tapauksia on raportoitu. Lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia (ks. kohta 4.4).

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa aikaisemmin lenalidomidi-/deksametasonihoitoa saaneet myeloomapotilaat vastasivat verrokkeja, tapausten koostuessa pääasiassa ihon tyvisolu- tai okasolusyövistä.

Akuutti myeloinen leukemia

• *Multipple myelooma*

AML-tapauksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoiduilla multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksisen melfalaanin ja ASCT:n jälkeen (ks. kohta 4.4). Vastaavaa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistelmänä 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 deleetio (5q) liittyvä poikkeavuus (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla oli yksittäinen deleetio (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, sytolyttinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen hepatiitti.

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysia 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).

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio) ja tuumorilyysioireyhtymä

Tutkimuksessa MCL-002 syöpäoireet ja -löydökset pahenivat tilapäisesti 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 manttelisolulyymfoomia osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat kookkaita (vähintään yksi lesio, jonka suurin halkaisija on ≥ 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 tilapäisesti 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).

Maha-suolikanavan 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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: L04 AX04

Vaikutusmekanismi

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluvat muun muassa antineoplastiset, antiangiogeeniset, proerytropoieettiset ja immunomodulaariset ominaisuudet. Lenalidomidi estää erityisesti tiettyjen hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota (mukaan lukien multipelin myelooman plasmakompleksit ja ne, joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) välittämää immuniteettiä ja lisää NK-, T- ja NKT-solujen lukumäärää. Lisäksi 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- α ja IL-6).

Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla on del(5q)-deleetio, lenalidomidin osoitettiin estävän poikkeavaa kloonin valikoivasti lisäämällä del(5q)-solujen apoptoosia.

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitiini-ligaasi-entsyymikompleksia, 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 sytotoksiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin viidessä äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa koskevassa faasin 3 tutkimuksessa, kahdessa relapsoitunutta, refraktorista multipplel myeloomaa koskevassa faasin 3 tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

Äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma

- *Ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto*

Lenalidomidiylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CALGB 100104 ja IMF 2005-02), joissa oli kaksi tutkimushaaraa.

CALGB 100104

Tutkimukseen hyväksyttiin 18–70-vuotiaat potilaat, joilla oli aktiivinen, hoitoa edellyttävä multipplel 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 vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28. Jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annoskokoa rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan vuorokaudessa. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli etenemisvapaa elinaika (PFS, progression-free survival) 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 299 potilasta lumelääkeryhmään. Demografia ja sairauden piirteet olivat tasapainossa ryhmien välillä.

Kliinisten tutkimusten seuratoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnysarvo 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, 15,5 kuukautta seurantaa) osoittivat sairauden etenemisen tai kuolemaan 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 6 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

Taulukko 6: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Lenalidomidi (N = 231)	Lumelääke (N = 229)
Tutkijan arvioima PFS		
PFS:n mediaani ^a kuukausina (CI 95 %) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR [CI 95 %] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,48, 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
PFS2:n mediaania kuukausina (CI 95 %) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,48, 0,78); < 0,001	
Yleinen eloonjääminen		
OS:n mediaani ^a kuukausina (CI 95 %) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
8 vuoden eloonjäämisprosentti (keskivirhe)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)

HR [CI 95 %] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,46, 0,81); < 0,001	
Seuranta		
Mediaani ^f (min, max) kuukausina: kaikki eloon jääneet potilaat	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

CI = luottamusväli, HR = riskisuhde, max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä, OS = yleinen eloonjääminen, PFS = etenemisvapaa elinaika, NE = ei arvioitavissa

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

^c Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

^d P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

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

^f Kaikkien eloon jääneiden tutkimushenkilöiden seurannan mediaani autologisen kantasolusiirron jälkeen.

Tiedonkeruun katkaisupisteet: 17.12.2009 ja 1.2.2016

IFM 2005-02

Tutkimukseen hyväksyttiin diagnostitietokellä alle 65-vuotiaat potilaat, joille oli tehty autologinen kantasolusiirre 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 annoskokoa 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 etenemisvapaa elinaika (PFS, progression-free survival) 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 potilasta lumelääkeryhmään.

Kliinisten tutkimusten seurataitoimikunnan 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 tietojenkeruun 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.

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

Päivitetty 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 deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon*
Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa, kolmihaaraisessa 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 2 eripituisena jaksona (taudin etenemiseen saakka [Rd-ryhmä] tai enintään kahdeksanatoista 28 vuorokauden pituisena hoitosyklinä [72 viikkoa, Rd18-ryhmä]), verrattiin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään (MPT), jota annettiin enintään kahtenatoista 42 vuorokauden pituisena hoitosyklinä (72 viikkoa). Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat jaettiin satunnaistamisen yhteydessä iän (≤ 75 vuotta 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 pituisten hoitosykliden vuorokausina 1–21. Deksametasonia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten 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 pituisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana antikoagulanttiprofylassia (pienimolekyylinen hepariini, varfariini, hepariini, pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 1623 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 3 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.

PFS:ää, PFS2:ta ja yleistä eloonjäämistä (OS) koskeva päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisupiste 3. maaliskuuta 2014), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 45,5 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 7:

Taulukko 7. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

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

Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seuranta (kuukautta)			
Mediaani ^f (pienin, suurin): kaikki potilaat	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloomavaste^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Yleinen vaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Vasteen kesto - (kuukautta)^h			
Mediaani ^a (95 % CI) ^b	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; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; P = prednisoni; PFS = etenemisvapaa elinaika; 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.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

^c Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

^d P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

^e Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2)

^f Mediaani on yksiulotteinen tunnusluku, jota ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

^g Paras vastearvio tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määrittelyt), Tietojen katkaisupiste = 24.5.2013.

^h tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013

- *Lenalidomidi yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa ja sen jälkeinen ylläpitävä hoito potilailla, jotka eivät ole sopivia luuytimensiirtoon*

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin faasin 3 tutkimuksessa (MM-015), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kolmen rinnakkaisryhmän monikeskustutkimus, ja johon osallistui vähintään 65-vuotiaita potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli $<$ 2,5 mg/dl. Tutkimuksessa verrattiin lenalidomidin käyttöä yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa joko ylläpitohoitona annetun lenalidomidihoidon kanssa tai ilman ylläpitohoitona annettua lenalidomidihoidon 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 (\square 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 pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–4; 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–4 ja 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden 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 lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21 taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli 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 3 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 katkaisuaikajankohta huhtikuu 2013), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta- ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 8:

Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ^a , kuukautta [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	
PFS2 - (kuukautta)[□]			
PFS2-ajan mediaani ^a , kuukautta (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	
Yleinen eloonjääminen (kuukautta)			
OS-ajan mediaani, kuukautta ^a (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 (kuukautta)			
Mediaani (pienin, suurin): kaikki potilaat	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Paras tutkijoiden arvioima myelooman vasteluku n (%)			
Täydellinen vaste (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Osittainen vaste (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Vakaa tauti (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei estimoitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukautta)			
Mediaani ^a (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 sairaus; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*).

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

□PFS2 (eksploraatiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikeen mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myelooman hoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset

Faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multippelia 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 pituisten hoitosykliden vuorokausina 1-21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa ensimmäisen neljän 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1-4, 9-12 ja 17-20. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten hoitosykliden vuorokausina 1-21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisten 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 haarassa.

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden kuolleisuuden todettiin *post-hoc*-analyysissä 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.

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multippelia 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 potilasta len/deks-ryhmässä ja 176 potilasta lumelääke/deks-ryhmässä. MM-010-tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 351 potilasta; 176 potilasta len/deks-ryhmässä ja 175 potilasta 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 merkittävästi 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 9 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 %:n luottamusväli: 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 vasteluku (*complete response, CR*), osittainen vasteluku (*partial response, PR*) ja yleinen vasteluku (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/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 % CI 113,1; 161,7) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Siitä huolimatta, että 170 potilasta 351:stä lumelääke/deks-yhdistelmää saamaan satunnaistetuista potilaista sai lenalidomidia taudin etenemisen jälkeen tai tutkimusten sokkoutuksen purkamisen jälkeen, yleisen eloonjäämisluvun yhdistetty analyysi osoitti eloonjäämisen olleen len/deks-yhdistelmähoitossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (suhteellinen riski = 0,833, 95 %:n luottamusväli = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Taulukko 9. Yhteenveto tehon analyysien tuloksista laajennetun seurannan cut-off-ajankohtana –yhdistetyt tutkimukset MM-009 ja MM-010 (cut-off 23. heinäkuuta 2008 ja 2. maaliskuuta 2008

Päätetapahtuma	len/dex (N = 353)	lumelääke/dex (N = 351)	
Aika taudin alkuun			Suhteellinen riski [95 % CI], p-arvo^a
Mediaaniaika taudin etenemiseen [95 % CI], viikkoa	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Mediaanilinaika ilman taudin etenemistä [95 % CI], viikkoa	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Yleinen eloonjäämismediaani [95 % CI], viikkoa 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
Vaste			Vetosuhde [95 % CI], p-arvo^b
Yleinen vaste [n, %] Täydellinen vaste [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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lenalidomid Zentiva -valmisteen käytöstä multippelin myelooman hoidossa 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 0,5–2,0 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 44 %.

Runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian samanaikainen nauttiminen vähentää imeytymisen tasoa terveillä vapaaehtoisilla aikaansaaden pitoisuusaikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) noin 20 %:n pienenemisen ja plasman huippupitoisuuden (C_{max}) 50 %:n laskun. Pääasiallisissa, lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta määrittävissä multipplia myeloomaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä koskevilla rekisteritutkimuksissa lääkevalmistetta annosteltiin kuitenkin ruoka-ajoista välittämättä. Lenalidomidi voidaan näin ollen annostella joko ilman ruokailua tai ruokailun yhteydessä.

Jakautuminen

(14C)-lenalidomidin sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä *in vitro*, kun keskimääräinen plasman proteiineihin sitoutuminen oli 23 % multipplia 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 lääkevalmisteen kanssa ei todennäköisesti johda ihmisellä lääkevalmisteen metaboliin 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 lääkevalmisteen 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 % ja N-asetyylilenalidomidi 1,83 % erittyvästä annoksesta. Lenalidomidin munuaispuhdistuma on suurempaa kuin glomerulaarinen suodattumisnopeus ja se siis

ainakin erittyä aktiivisesti jossain määrin.

Annoksia 5–25 mg/vrk käytettäessä puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia terveillä vapaaehtoisilla ja vaihtelee multipelii myeloomaa sairastavilla potilailla 3–5 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 pitää 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 kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4-kertaiseksi 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 koehenkilöillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöistä poistui noin 30 % lääkevalmisteesta. Suositellut annosmuutokset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kuvataan kohdassa 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä 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). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Muut sisäsyntyiset tekijät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei ruumiinpainolla (33–135 kg), sukupuolella, rodulla ja hematologisen syöpäsairauden tyypillä (multipelii myelooma, myelodysplastinen oireyhtymä tai manttelisolulyymfooma) 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 epämuodostumisen (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 jyrksijöillä > 2000 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 naarailta. 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, Syyrian hamsterin 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 (i))

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Vain 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indigokarmiini (E 132)

Vain 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: Keltainen rautaoksidi (E 172)

Painomuste

Shellakka (E 904)

Propyleeniglykoli (E 1520)

Musta rautaoksidi (E 172)

Kaliumhydroksidi (E 525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

oPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoko: 7 tai 21 kapselia. 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 huuhdeltava huolellisesti vedellä.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 37620
5 mg: 37621
7,5 mg: 37622
10 mg: 37623
15 mg: 37624
20 mg: 37625
25 mg: 37626

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2020

**BILAGAI
PRODUKTRESUMÉ**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 2,5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 33,2 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 66,4 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 7,5 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 99,7 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 10 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 132,9 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 15 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 199,3 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 20 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 265,8 mg laktos.

Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar
Varje kapsel innehåller 25 mg lenalidomid.
Hjälpämne med känd effekt
Varje kapsel innehåller 332,2 mg laktos.

Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 14,3 mm och märkt "L9NL" och "2.5".

Lenalidomid Zentiva 5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt vitt kapsellock, längd på cirka 18,0 mm och märkt "L9NL" och "5".

Lenalidomid Zentiva 7,5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt gult kapsellock, längd på cirka 18,0 mm och märkt "L9NL" och "7.5".

Lenalidomid Zentiva 10 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig gul kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "10".

Lenalidomid Zentiva 15 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt blått till ljusblått kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "15".

Lenalidomid Zentiva 20 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig blå till ljusblå kapselkropp och ogenomskinligt grönt till ljusgrönt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "20".

Lenalidomid Zentiva 25 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig vit kapselkropp och ogenomskinligt vitt kapsellock, längd på cirka 21,7 mm och märkt "L9NL" och "25".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).
- Dosjusteringar, under behandling och omstart av behandling, rekommenderas 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 har glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten kan patienten ta dosen. Om det har gått mer än 12 timmar sedan patienten glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten får patienten inte ta dosen utan

ska ta nästa dos vid normal tidpunkt följande dag.

Dosering

Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Neutropeni*

När neutrofiler	Rekommenderad åtgärda
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på dosnivå -1 en gång dagligen
För varje efterföljande minskning under $< 0,5 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen

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

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

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

Rekommenderad dos

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

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

- *Dosminskningssteg*

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

^a Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra.

- *Trombocytopeni*

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

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

- *Neutropeni*

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

För hematologisk toxicitet kan lenalidomid dosen återinsättas till nästa högre dosnivå (upp till startdosen) vid förbättring av benmärgsfunktionen (ingen hematologisk toxicitet under minst 2 cykler i följd: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ med ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ i början av en ny cykel).

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

Lenalidomid behandling får inte påbörjas om ANC är $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyttalet är $< 75 \times 10^9/l$.

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

Dosnivå -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dosnivå -3	2,5 mg	Inte tillämpligt	0,25 mg/kg

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Neutropeni*

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

^a Påbörja behandling med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) om patienten inte har fått den. Fortsätt behandling med G-CSF vid behov dag 1 i nästa cykel och bibehåll dosnivån av lenalidomid om neutropeni var den enda dosbegränsande toxiciteten. Annars, minska med en dosnivå vid början av nästa cykel.

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler. Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen dag 1 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 trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till $< 30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under $30 \times 10^9/l$ Återgår till $\geq 30 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dосnivå -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen.

- *Neutropeni*

När neutrofiler	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling

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

Alla indikationer

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

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

Särskilda populationer

Pediatrik population

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

Äldre

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion och multipelt myelom. Vid start av behandling och under hela behandlingen av patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller med kronisk njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) rekommenderas följande dosjusteringar.

Det finns ingen erfarenhet från fas 3-studier av kronisk njursvikt (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande).

• **Multipelt myelom**

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

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

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditetsvarning

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

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

Kriterier för infertila kvinnor

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

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

Rådgivning

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

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

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

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

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

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

Preventivmetoder

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

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

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

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

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

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

Graviditetstest

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

Före inledning av behandling

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

Uppföljning och behandlingens slut

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

Ytterligare försiktighetsmått

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

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

Utbildningsmaterial, förskrivnings- och dispenseringsrestriktioner

För att hjälpa patienter att undvika att foster exponeras för lenalidomid kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal för att förstärka varningarna om lenalidomids förväntade teratogenicitet, för att tillhandahålla råd om preventivmetoder innan behandling sätts in och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester.

Förskrivaren måste informera manliga och kvinnliga patienter om den förväntade teratogena risken och de strikta preventivmetoder som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig patientutbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg i enlighet med det nationella införda patientkortssystemet. Ett nationellt kontrollerat distributionssystem har införts i samarbete med varje nationell tillsynsmyndighet. Det kontrollerade distributionssystemet innefattar användningen av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller dispenseringskontroller och insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat.

Andra varningar och försiktighetsmått

Hjärtinfarkt

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

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

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

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

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

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

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

Om patienten får en tromboembolisk händelse måste behandlingen avbrytas och sedvanlig behandling med antikoagulantia inledas. När patienten har stabiliserats på antikoagulationsbehandlingen och eventuella komplikationer av tromboembolihändelsen har åtgärdats kan lenalidomidbehandlingen

återinsättas vid den ursprungliga dosen efter en bedömning av risk/nytta. Patienten ska fortsätta med antikoagulationsbehandlingen under hela kuren med lenalidomidbehandling.

Neutropeni och trombocytopeni

Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Hos patienter med mantelcellslymfom ska övervakning ske varannan vecka under cykel 3 och 4 och därefter i början av varje cykel. En dosminskning kan bli nödvändig (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trombocytopeni av grad 3 och 4 observerades i mindre utsträckning i Rd- och Rd18-armarna än i

jämförelsearmen (8,1 % respektive 11,1 %).

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

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

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

- *Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim*

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

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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

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

- *Mantelcellslymfom*

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

Sköldkörtelrubbningar

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

Perifer neuropati

Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid som är känt för att orsaka svår perifer neuropati. Ingen ökning av perifer neuropati observerades vid långtidsanvändning av lenalidomid som behandling av nydiagnostiserat multipelt myelom.

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

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av TLS förekomma. TLS och reaktion med smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”) har ofta observerats hos patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och i sällsynta fall hos patienter med lymfom vilka behandlats med lenalidomid. Dödliga fall av TLS har rapporterats under behandling med lenalidomid. De patienter som löper risk att utveckla TLS och TFR är de med stor tumörbörda före behandlingen. Försiktighet ska iaktas när lenalidomid introduceras hos dessa patienter. Dessa patienter ska övervakas noga, särskilt under den första cykeln eller vid dosökning, och lämpliga

försiktighetsåtgärder vidtas. Det har förekommit sällsynta rapporter om TLS hos patienter med multipelt myelom (MM) vilka behandlats med lenalidomid. Inga rapporter har förekommit om TLS hos patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) vilka behandlats med lenalidomid.

Tumörbörda

- *Mantelcellslymfom*

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

Tidig död

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

Biverkningar

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

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

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

”Tumour Flare Reaction” (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 ≥ 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

Fall av allergisk reaktion/överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter behandlade med lenalidomid (se avsnitt 4.8). Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen.

Svåra hudreaktioner

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

Laktosintolerans

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

Nya primära maligniteter

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

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

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

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

En 1,3-faldig ökning av incidensen av SPM med solid tumör har observerats hos patienter som fick lenalidomid i kombination med dexametason till progression eller under 18 månader (1,58 per 100 personår) jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison (1,19 per 100 personår). Den förhöjda risken för nya primära maligniteter kopplat till lenalidomid är även relevant i samband med NDMM efter stamcellstransplantation. Även om denna risk ännu inte är fullständigt utredd bör den tas med i beräkningen när man överväger att använda och använder Lenalidomid Zentiva i denna situation.

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

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

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

- *Karyotyp*

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

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

- *TP53-status*

En mutation av TP53 förekommer hos 20 till 25 % av patienter med MDS-del (5q) med lägre risk och förknippas med en högre risk för progression till akut myeloisk leukemi (AML). I en post-hoc-analys av en klinisk prövning av lenalidomid vid myelodysplastiska syndrom med låg risk eller intermediär-

1-risk (MDS-004) var den beräknade frekvensen av progression till AML efter 2 år 27,5 % hos patienter med IHC-p53-positivitet (1 % brytnivå för kraftig nukleär färgning, med användning av 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-melanomhudcancer möjliga risker.

Leversjukdomar

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

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

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

Infektion med eller utan neutropeni

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

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

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

- *Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom*

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

lenalidomid i kombination med hänsyn till ålder, ISS-stadium III, ECOG PS \leq 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.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan samt analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. En negativ JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas. Om PML misstänks måste behandlingen skjutas upp tills PML har kunnat uteslutas. Om PML bekräftas måste lenalidomid sättas ut permanent.

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 vid klinisk användning (högre lenalidomiddoser och samtidig behandling med dexametason). Kontroll av digoxinkoncentrationen rekommenderas därför under behandling med lenalidomid.

Statiner

När statiner administreras med lenalidomid finns det en ökad risk för rabdomyolys. Denna risk kan

helt enkelt vara additiv. Det krävs en intensifierad klinisk och laboratoriemässig övervakning, särskilt under de första behandlingsveckorna.

Dexametason

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder för kvinnor och män

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

Lenalidomid förekommer i human sädesvätska i extremt låga nivåer under behandling och är omöjligt att spåra i human sädesvätska 3 dagar efter utsättning av substansen hos friska individer (se avsnitt 5.2). Som ett försiktighetsmått, och med tanke på särskilda grupper med förlängd elimineringsstid som 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 fosterskadorna.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

rekommenderas försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som har genomgått ASCT som behandlas med 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 att underhållsbehandling sattes in tyder på att frekvenserna som beskrivs i tabell 1 kan vara högre än de som faktiskt observerades under underhållsbehandlingsperioden. I IFM 2005-02 var biverkningarna endast från underhållsbehandlingsperioden.

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

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

De biverkningar i IFM 2005-02-studien som observerades oftare med 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 CALGB 100104-studien 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 behandlas med lenalidomid i kombination med lågdosdexametason

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

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

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

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

De allvarliga biverkningar som observerades oftare ($\geq 5\%$) 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 tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli) (se avsnitt 4.4)
- Neutropeni av grad 4 (se avsnitt 4.4).

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

Allvarliga biverkningar innefattar:

- Venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli) (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 biverkningarna vilka inträffade oftare i lenalidomidgrupperna jämfört med kontrollarmen i fas 3-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper (16,7 %).

Mantelcellslymfom

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

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

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

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

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

I studien MCL-002 sågs totalt sett en ökning av tidig (inom 20 veckor) död. Patienter med stor tumörbörda vid baslinjen har en ökad risk för tidig död, 16/81 (20 %) tidigt dödsfall i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) tidigt dödsfall 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 för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkningar, 7/11 (64 %).

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

Tabell över biverkningar

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

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

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid MM

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{o,a}, övre luftvägsinfektion, neutropen infektion, bronkit^o, influensa^o, gastroenterit^o, sinuit, nasofaryngit, rinit</p> <p><u>Vanliga</u> Infektion^o, urinvägsinfektion^{o,*}, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{o,a}, neutropen infektion</p> <p><u>Vanliga</u> Sepsis^{o,b}, bakteriemi, lunginfektion^o, bakteriell nedre luftvägsinfektion, bronkit^o, influensa^o, gastroenterit^o, herpes zoster^o, infektion^o</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<p><u>Vanliga</u> Myelodysplastiskt syndrom^{o,*}</p>	
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^o, febril neutropeni^o, trombocytopeni^o, anemi, leukopeni^o, lymfopeni</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^o, febril neutropeni^o, trombocytopeni^o, anemi, leukopeni^o, lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Pancytopeni^o</p>
Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi</p>	<p><u>Vanliga</u> Hypokalemi, dehydrering</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Parestesi</p> <p><u>Vanliga</u> Perifer neuropati</p>	<p><u>Vanliga</u> Huvudvärk</p>
Blodkärl	<p><u>Vanliga</u> Lungemboli^{o,*}</p>	<p><u>Vanliga</u> Djup ventrombos^{o,d}</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Hosta</p> <p><u>Vanliga</u> Dyspné^o, rinorré</p>	<p><u>Vanliga</u> Dyspné^o</p>

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré, förstoppning, buksmärta, illamående <u>Vanliga</u> Kräkning, smärta i övre delen av buken	<u>Vanliga</u> Diarré, kräkning, illamående
Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer <u>Vanliga</u> Myalgi, muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, pyrexia	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni

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

* Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar.

^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

^a ”Pneumoni” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande föredragna termer:

bronkopneumoni, lobär pneumoni, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, *Klebsiella pneumoniae*-pneumoni, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom och pneumonit.

^b ”Sepsis” kombinerad biverkningsterm som inkluderar följande föredragna termer: bakteriell sepsis, sepsis orsakad av pneumokocker, septisk chock och sepsis orsakad av stafylokocker.

^c ”Perifer neuropati” kombinerad biverkningsterm som omfattar följande föredragna termer: perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati och polyneuropati.

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

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^o , övre luftvägsinfektion ^o , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ^o , nasofaryngit, faryngit, bronkit ^o <u>Vanliga</u> Sepsis ^o , sinusit ^o	<u>Vanliga</u> Pneumoni ^o , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ^o , sepsis ^o , bronkit ^o

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	<u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{^,◊} , skivepitelcancer ^{^,◊,*}	<u>Vanliga</u> Akut myeloisk leukemi [◊] , myelodysplastiskt syndrom [◊] , skivepitelcancer i huden ^{^,◊,**} <u>Mindre vanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp [◊] , basalcellskarcinom ^{^,◊} , tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anemi [◊] , blödningsrubbnings [^] , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{^,◊} , pancytopeni [◊] <u>Mindre vanliga</u> Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^,◊} , trombocytopeni ^{^,◊} , anemi [◊] , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{^,◊} , pancytopeni [◊] , hemolytisk anemi <u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation, koagulopati
Immunsystemet	<u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet [^]	
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreos	
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi [◊] , hyperglykemi, hypokalcemi [◊] , minskad aptit, viktninskning <u>Vanliga</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, dehydrering [◊] , hyperkalcemi ⁺	<u>Vanliga</u> Hypokalemi [◊] , hyperglykemi, hypokalcemi [◊] , diabetes mellitus [◊] , hypofosfatemi, hyponatremi [◊] , hyperurikemi, gikt, minskad aptit, viktninskning
Psyksiska störningar	<u>Mycket vanliga</u> Depression, sömnlöshet <u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido	<u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati (utom motorisk neuropati), yrsel, tremor, dysgeusi, huvudvärk <u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans	<u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse [◊] , yrsel, synkope <u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning [^] , transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi
Ögon	<u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn <u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa	<u>Vanliga</u> Katarakt <u>Mindre vanliga</u> Blindhet

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Öron och balansorgan	<u>Vanliga</u> Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus	
Hjärtat	<u>Vanliga</u> Förmaksflimmer [◇] , bradykardi <u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole	<u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut) ^{^◇} , förmaksflimmer [◇] , kronisk hjärtsvikt [◇] , takykardi, hjärtsvikt [◇] , myokardischemi [◇]
Blodkärl	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser, främst djup ventrombos och lungemboli ^{^◇} <u>Vanliga</u> Hypotoni, hypertoni, ekkymos [^]	<u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser, främst djup ventrombos och lungemboli ^{^◇} <u>Vanliga</u> Vaskulit <u>Mindre vanliga</u> Ischemi, perifer ischemi, intrakraniell venös sinustrombos
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné [◇] , näsblod [^]	<u>Vanliga</u> Andfåddhet [◇] , dyspné [◇]
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré [◇] , förstoppning [◇] , buksmärta [◇] , illamående, kräkning, dyspepsi <u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet) [^] , muntorrhet, stomatit, dysfagi <u>Mindre vanliga</u> Kolit, blindtarmsinflammation	<u>Vanliga</u> Diarré [◇] , förstoppning [◇] , buksmärta [◇] , illamående, kräkning
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden [◇] <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt [^]	<u>Vanliga</u> Gallstas [◇] , onormala leverfunktionsvärden [◇] <u>Mindre vanliga</u> Leversvikt [^]

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelkramp, skelettsmärta[◊], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta[◊]), artralgi[◊]</p> <p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, ledsvullnad, myalgi</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, skelettsmärta[◊], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta[◊])</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)[◊]</p> <p><u>Vanliga</u> Hematuri[^], urinretention, urininkontinens</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom</p>	<p><u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p><u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion</p>	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet[◊], ödem (inklusive perifert ödem), pyrexⁱ[◊], asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexⁱ, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet)</p> <p><u>Vanliga</u> Bröstsmärta, letargi</p>	<p><u>Vanliga</u> Trötthet[◊], pyrexⁱ[◊], asteni</p>
Undersökningar	<p><u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein</p>	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p><u>Vanliga</u> Fall, kontusion[^]</p>	

[^] Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

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

+ Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar.

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

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

Tabellsammanfattning från monoterapi

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◇]	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni [◇] <u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◇] , bronkit
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{^,◇} , neutropeni ^{^,◇} , leukopeni	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{^,◇} , neutropeni ^{^,◇} , leukopeni <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{^,◇}
Endokrina systemet	<u>Mycket vanliga</u> Hypotyreos	
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit <u>Vanliga</u> Järnöverskott, minskad vikt	<u>Vanliga</u> Hyperglykemi [◇] , minskad aptit
Psykiska störningar		<u>Vanliga</u> Förändrat humör ^{◇,~}
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Yrsel, huvudvärk <u>Vanliga</u> Parestesi	
Hjärtat		<u>Vanliga</u> Akut hjärtinfarkt ^{^,◇} , förmaksflimmer [◇] , hjärtsvikt [◇]
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypertoni, hematom	<u>Vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser, främst djup ventrombos och lungemboli ^{^,◇}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Näsblod [^]	
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré [◇] , buksmärta (inklusive övre), illamående, kräkning, förstoppning <u>Vanliga</u> Muntorrhet, dyspepsi	<u>Vanliga</u> Diarré [◇] , illamående, tandvärk

Organsystem/föredrag en term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag, torr hud, klåda	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, muskuloskeletala smärta (inklusive ryggsmärta [◇] och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta [◇]
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◇]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influenzaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletala smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

[^] Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

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

[~] Förändrat humör 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 tillämpas för myelodysplastiska syndrom:

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

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag (inklusive allergisk dermatit), klåda <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggsmärta <u>Vanliga</u> Artralgi, extremitetssmärta, muskelsvaghet [◇]	<u>Vanliga</u> Ryggsmärta, muskelsvaghet [◇] , artralgi, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◇]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni [◇] , perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrex [◇] , hosta) <u>Vanliga</u> Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Pyrex [◇] , asteni [◇] , trötthet

[^] Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

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

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

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

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

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

Organsystem/företrädande term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvad hemofili	
Immunsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade organ	
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypertyreos	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		<u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumonit
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, inälv- och tjocktarmsperforation)^
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^, cytolytisk hepatit^, kolestatisk hepatit^, blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit^	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt^, toxisk hepatit^
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> Stevens-Johnsons syndrom^, toxisk epidermal nekrolys^ <u>Ingen känd frekvens</u> Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom^

^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Teratogenicitet

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

Neutropeni och trombocytopeni

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

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

frekvenser i armarna

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim*

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

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

- *Patienter med myelodysplastiskt syndrom*

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

- *Patienter med mantelcellslymfom*

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

av lenalidomidbehandlade patienter jämfört med 2,4 % hos patienter i kontrollarmen.

Venös tromboemboli

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

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

Hjärtinfarkt

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

Blödningsrubbningsar

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

Allergiska reaktioner

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

Svåra hudreaktioner

Allvarliga kutana reaktioner inklusive SJS, TEN och DRESS har rapporterats vid användning av lenalidomid. Patienter som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte få lenalidomid (se avsnitt 4.4).

Nya primära maligniteter

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

Akut myeloisk leukemi

• *Multipelt myelom*

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

• *Myelodysplastiska syndrom*

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

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

Lever sjukdomar

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännande (ingen känd frekvens): akut leversvikt och

kolestas (båda potentiellt dödliga), toxisk hepatit, cytolytisk hepatit och blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit.

Rabdomyolys

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

Sköldkörtelrubbingar

Fall av hypothyreos och fall av hypertyreos har rapporterats (se avsnitt 4.4 Sköldkörtelrubbingar).

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

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

Rubbingar i magtarmkanalen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: 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: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel. ATC-kod: L04AX04.

Verkningsmekanism

Lenalidomids verkningsmekanism omfattar antineoplastiska, antiangiogena, proerytropaetiska och immunmodulerande egenskaper. Lenalidomid hämmar specifikt proliferationen av vissa hematopoetiska tumörceller (inklusive MM-plasmatumörceller och tumörceller med deletioner i kromosom 5), förstärker T- och NK-cellsmedierad immunitet och ökar antalet NK T-celler, hämmar

angiogenesen genom att blockera migration och adhesion av endotelceller och bildandet av mikrokärl, förstärker CD34+ hematopoetiska stamcellers produktion av fetalt hemoglobin samt hämmar monocyternas produktion av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF- α och IL-6).

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i fem fas 3-studier av nydiagnostiserat multipelt myelom varav två fas 3-studier av reciderande refraktärt multipelt myelom enligt beskrivningen nedan.

Nydiagnostiserat multipelt myelom

- *Underhållsbehandling med lenalidomid hos patienter som har genomgått ASCT*

Effekt och säkerhet för underhållsbehandling med lenalidomid utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, tvåarmade, parallellgrupperade och placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier: CALGB 100104 och IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Resultaten av studien, med brytdatum 1 februari 2016, visas i tabell 6.

Tabell 6. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
--	-----------------------	-------------------

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

^b Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.

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

^d p-värdet baseras på icke-stratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna. ^e Utforskande effektmått (PFS2). Lenalidomid som getts till patienter i placeboarmen som bytte arm före PD efter att studien avblindats betraktades inte som en andralinjesbehandling.

^f Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytvärden: 17 dec 2009 och 1 feb 2016.

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

jämfört med 58,4 månader (95 % KI 51,1, 65,0) i placeboarmen. För OS var den observerade HR 0,90: (95 % KI 0,72, 1,13; p = 0,355) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total överlevnadstid var 105,9 månader (95 % KI 88,8, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % KI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

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

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

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

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

AMT = antimyelombehandling, KI = konfidensintervall, CR = fullständigt svar, d = lågdosdexametason, 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 Rd18 cykler, SE = standardfel, T = talidomid, VGPR = mycket gott partiellt svar; vs = jämfört med.

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

^b Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.

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

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

^e Utforskande effektmått (PFS2).

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

^g Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarkategori, brytdatum för data = 24 maj 2013).

^h Brytdatum för data 24 maj 2013.

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

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

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

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

år i MPp+p-armen.

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

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

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

Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom

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

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

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

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

I förväg planerade interimanalyser av båda studierna visade att kombinationsbehandling med len/dex var statistiskt signifikant överlägset ($p < 0,00001$) monoterapi med dexametason vad avser det primära effektmåttet, TTP (uppföljningens medianlängd var 98,0 veckor).

Frekvensen av fullständigt svar och den totala svarsfrekvensen i len/dex-armen var också signifikant högre än i placebo/dex-armen i båda studierna. Resultaten av dessa analyser ledde därefter till att båda studierna avblindades för att låta patienterna i placebo/dex-gruppen få kombinationsbehandling med len/dex.

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

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

Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % KI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % KI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens 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 var 164,3 veckor (95 % KI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 % KI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % KI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabell 9. 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)

Effektmaß	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tid till händelse			HR [95 % KI], p-värde^a
Tid till progression Median [95 % KI], 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 % KI], veckor	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Total överlevnad Median [95 % KI], veckor 1- årsfrekvens	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Svarsfrekvens			Oddsratio [95 % KI], p-värde^b
Totalt svar [n, %] Fullständigt 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lenalidomid Zentiva för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom (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 lösligare i organiska lösningsmedel men uppvisar störst löslighet i 0,1 N HCl-lösning.

Absorption

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

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

Distribution

In vitro var (¹⁴C)-lenalidomids bindning till plasmaproteiner låg med en genomsnittlig

plasmaproteinbindning på 23 % hos patienter med multipelt myelom och 29 % hos friska personer.

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

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

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

Vid doser på 5 till 25 mg/dag är halveringstiden i plasma cirka 3 timmar hos friska personer och varierar mellan 3 till 5 timmar hos patienter med multipelt myelom.

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för lenalidomid studerades hos deltagare med nedsatt njurfunktion på grund av icke-maligna tillstånd. I denna studie användes två metoder för att klassificera njurfunktion: kreatininclearance i urin uppmätt över 24 timmar och kreatininclearance beräknad med Cockcroft-Gaults formel. Resultaten tyder på att total lenalidomidclearance minskar proportionellt med nedsättningen av njurfunktionen (<50 ml/min) vilket leder till en ökning av AUC. AUC ökade med cirka 2,5, 4 och 5 gånger hos personer med måttligt nedsatt njurfunktion, svårt nedsatt njurfunktion respektive kronisk njursvikt jämfört med den kombinerade gruppen med personer med normal njurfunktion och personer med lindrigt nedsatt njurfunktion. Lenalidomids halveringstid ökade från cirka 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 personer och patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 30 % av läkemedlet i kroppen avlägsnades under en enstaka 4 timmars dialysbehandling. Rekommenderade dosjusteringar hos patienter med nedsatt njurfunktion beskrivs i avsnitt 4.2.

Nedsatt leverfunktion

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

Övriga inre faktorer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lenalidomid har en potential för akut toxicitet; minsta letala doser efter oral administrering var > 2 000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepad oral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckenets mineralisering vid alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är cirka 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepad oral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktminskning, minskat antal röda och vita blodkroppar och trombocyttal, multipel organblödning, magtarminflammation, lymfoid atrofi och benmärgsatrofi). Upprepad oral tillförsel av 1 respektive 2 mg/kg/dag till apor i upp till 1 år gav reversibla förändringar i benmärgens cellularitet, en liten sänkning av kvoten myeloida/erytroida celler och tymusatrofi. Lindrig 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, muslymfom, Syrian Hamster Embryo-celltransformation) och *in vivo* (råttmikrokärna) visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E 460 (i))

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhölje

Gelatin

Titandioxid (E171)

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

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

Tryckfärg

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC/Al-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek: 7 eller 21 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 37620

5 mg: 37621

7,5 mg: 37622

10 mg: 37623

15 mg: 37624

20 mg: 37625

25 mg: 37626

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2020