

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 7,5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 10 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 15 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 20 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Grindeks 25 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 2,5 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 20 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 5 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 39 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 7,5 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 59 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 10 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 10 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 79 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 15 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 15 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 118 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 20 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 20 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 157 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Lenalidomide Grindeks 25 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää lenalidomidiammoniumkloridia määrän, joka vastaa 25 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 197 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg kapselit, kovat

Vaaleanvihreät/valkoiset 14,3 mm:n, koon 4 kapselit, joissa on merkintä ”L2.5” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 5 mg kapselit, kovat

Valkoiset 14,3 mm:n, koon 4 kapselit, joissa on merkintä ”L5” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg kapselit, kovat

Vaaleankeltaiset/valkoiset 15,9 mm:n, koon 3 kapselit, joissa on merkintä ”L7.5” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 10 mg kapselit, kovat

Vaaleanvihreät/vaaleankeltaiset 18,0 mm:n, koon 2 kapselit, joissa on merkintä ”L10” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 15 mg kapselit, kovat

Siniset/valkoiset 19,4 mm:n, koon 1 kapselit, joissa on merkintä ”L15” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 20 mg kapselit, kovat

Vaaleanvihreät/siniset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”L20” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

Lenalidomide Grindeks 25 mg kapselit, kovat

Valkoiset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”L25” ja jotka sisältävät valkoista tai lähes valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeli myelooma

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

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

Lenalidomide Grindeks yhdistelmänä deksametasonin kanssa on tarkoitettu sellaisten multippelien myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomide Grindeks yhdistelmänä rituksimabin (anti-CD20 vasta-aine) kanssa on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa follikulaariseen lymfoomaan (aste 1–3a).

4.2 Annostus ja antotapa

Lenalidomide Grindeks -hoito tulee antaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kaikille alla kuvatuille käyttöaiheille:

- Annosta muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan (ks. kohta 4.4).
- Annosta suositellaan muutettavaksi hoidon aikana ja hoitoa uudelleen aloitettaessa, kun hoidetaan 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa, neutropeniaa tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidihoitoon.
- Neutropenian yhteydessä on harkittava kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon.
- Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja siitä on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen normaaliin aikaan ja siitä on kulunut yli 12 tuntia, potilas ei saa ottaa annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

Annostus

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

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

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

Suosittelut annos

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

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

- *Annoksen pienentämismuutokset*

	Lenalidomidi ^a	Deksametasoni ^a
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
palaa 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.

- ^a *Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

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

palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista toksisuutta kuin neutropeniaa	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 neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

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

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

Aloitushoito: lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

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

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

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

Hoidon jatkovaihe: lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen saakka

Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–21 yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Hoitoa pitää jatkaa siihen saakka, kunnes tauti etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

	Lenalidomidi ^a
Aloitusannos	25 mg
Annostaso -1	20 mg
Annostaso -2	15 mg
Annostaso -3	10 mg
Annostaso -4	5 mg
Annostaso -5	2,5 mg

^a Kaikkien valmisteiden annoksia voidaan pienentää itsenäisesti

- *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran

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

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

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

^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 melfalaanin ja prednisonin kanssa ja sen jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

Suositteltu annos

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

- Annoksen pienentämisvaiheet*

	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	Ei oleellinen	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	Suositteltu 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 trombosyyttimäärä pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito

palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2 or -3) kerran vuorokaudessa
--------------------------------------	---

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia**

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

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

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

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

Suosittelu annos

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

- Annoksen pienentämism vaiheet**

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

^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	Suosittelu toimenpiteet
pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä – neutropenia**

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpiteet ^a
pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito

palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

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

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

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

Suosittelut annos

Suosittelu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sitten 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4. Lääkettä määrävien 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 pienenee arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Suosittelu toimenpide Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla -1
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee 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.

• *Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

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

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

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä $< 50 \times 10^9/l$, ellei se johdu lymfooman infiltraatiosta luuytimeen.

Suosittu annos

Lenalidomidin suositeltu aloitusannos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan. Rituksimabin suositeltu aloitusannos on 375 mg/m^2 laskimoon (i.v.) viikoittain syklin 1 aikana (päivinä 1, 8, 15 ja 22) ja jokaisen 28 vuorokauden syklin ensimmäisenä päivänä hoitosykliden 2–5 aikana.

• Annoksen pienentämisvaiheet

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

Katso rituksimabin toksisuuden edellyttämät annoksen muutokset vastaavasta valmisteyhteenvedosta.

• Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittu toimenpide
Pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tarkista verenkuvaa vähintään 7 vrk:n välein
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee arvoon $50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tarkista verenkuvaa vähintään 7 vrk:n välein
palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostaso -2 tai -3). Älä mene alle annostason -3.

• Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittu toimenpide ^a
pienenee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ ainakin 7 päiväksi tai pienenee arvoon $< 1,0 \times 10^9/l$ kuumeen yhteydessä (kuume $\geq 38,5^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tarkista verenkuvaa vähintään 7 vrk:n välein
palaa arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee $< 1,0 \times 10^9/l$ vähintään 7 päiväksi tai kuumeen (kuume $\geq 38,5^\circ\text{C}$) yhteydessä $< 1,0 \times 10^9/l$ tai $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja tarkista verenkuvaa vähintään 7 vrk:n välein

Palaa arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostaso -2, -3). Älä mene alle annostason -3
---------------------------------------	--

^a Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF)

Folikulaarinen lymfooma

Tuumorilyysioireyhtymä

Kaikkien potilaiden pitää saada tuumorilyysioireyhtymän estohoito (allopurinoli, rasburikaasi tai vastaava hoitolaitoksen ohjeiden mukaisesti) ja olla hyvin nesteytettyjä (suun kautta) ensimmäisen hoitajakson ensimmäisen viikon ajan tai kauemmin, jos se on kliinisesti aiheellista. Tuumorilyysioireyhtymän seuraamiseksi potilaan kemialliset veritutkimukset pitää ensimmäisen hoitajakson aikana tehdä viikoittain ja kliinisen tarpeen mukaan.

Lenalidomidin käyttöä voidaan jatkaa (ylläpitoannos) potilailla, joilla on laboratorioarvojen mukaan tai kliinisesti 1. asteen tuumorilyysioireyhtymä, tai lääkärin harkinnan mukaan jatkaa lenalidomidia yhtä tasoa pienemmällä annoksella. On annettava voimakasta suonensisäistä nesteytystä ja asianmukaista lääketieteellistä hoitoa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti, kunnes elektrolyyttihäiriöt on korjattu. Rasburikaasihoito olla tarpeen hyperurikemian vähentämiseksi. Potilas otetaan sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan.

Potilailla, joilla on 2.–4. asteen kliininen tuumorilyysioireyhtymä, keskeytetään lenalidomidihoito ja kemialliset veritutkimukset otetaan viikoittain tai kliinisen tarpeen mukaan. On annettava voimakasta suonensisäistä nesteytystä ja asianmukaista lääketieteellistä hoitoa paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti, kunnes elektrolyyttihäiriöt on korjattu. Rasburikaasihoitoa ja sairaalahoitoa annetaan lääkärin harkinnan mukaan. Kun tuumorilyysioireyhtymä palautuu asteelle 0, lenalidomidihoito aloitetaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 4.4).

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

Lääkärin harkinnan mukaan lenalidomidia voidaan jatkaa keskeytyksettä ja annosta muuttamatta potilailla, joilla on 1. tai 2. asteen *tumour flare*-reaktio. Lääkärin harkinnan mukaan voidaan antaa tulehduskipulääkkeitä, lyhyttä kortikosteroidihoitoa ja/tai opioidihoitoa. Potilailla, joilla on 3. tai 4. asteen flare-reaktio, keskeytetään lenalidomidihoito ja aloitetaan tulehduskipulääke- ja lyhytaikainen kortikosteroidihoito ja/tai opioidihoito. Kun tuumorilyysioireyhtymä palautuu asteelle ≤ 1 , lenalidomidihoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla hoitajakson loppuun saakka. Potilaiden oireita voidaan hoitaa samojen ohjeiden mukaan kuin 1. ja 2. asteen *tumour flare*-reaktiota (ks. kohta 4.4).

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. Lenalidomidihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeemaa, anafylaktinen reaktio, 4. asteen ihottumaa, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens- Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Erytiset potilasryhmät

- Pediatriset potilaat

Lenalidomide Grindeks -valmistetta ei pidä käyttää 0–< 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.1).

- Iäkkäät potilaat

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 multippeli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

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

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

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

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

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

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

Folikulaarinen lymfooma

Folikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin lenalidomidilla yhdessä rituksimabin kanssa, haittatapahtumien kokonaismäärä oli samanlainen vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla kuin alle 65-vuotiailla. Tehossa ei havaittu eroa näiden kahden ikäryhmän välillä.

- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa ja multippelia myeloomaa tai follikulaarista lymfoomaa 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 vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista kokemusta.

Multippeli myelooma

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annos muutos
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ¹
Vaikea 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.

Folikulaarinen lymfooma

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ^{1,2}
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Tietoa ei saatavilla ³
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	Tietoa ei saatavilla ³

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

² Jos annosta pienennetään aloitusannosta 10 mg käytävillä potilailla 3. tai 4. asteen neutropenian tai trombositopenian tai muun lenalidomidiin liittyvän asteen 3 tai 4 toksisuuden hoitamiseksi, annosta ei saa pienentää alle annoksen 5 mg joka toinen päivä.

³ Potilaat, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai ESRD suljettiin pois tutkimuksesta.

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.

Lenalidomide Grindeks -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 tyhjän mahaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Raskautta koskeva varoitus

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

Neuvonta

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

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

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

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys hoidon aikana ja vähintään 7 vuorokauden ajan annon keskeyttämisen ja/tai hoidon lopettamisen jälkeen, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (siitäkin huolimatta, että miehelle on tehty vasektomia)
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi Lenalidomide Grindeks -hoidon aikana tai pian Lenalidomide Grindeks -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 asettamat vaatimukset ja varmistaa hänen ymmärtävän asian riittävästi
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää vähintään neljä viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa lenalidomidihoidon jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotausun aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas eiaiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle lääkärille ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (Intrauterine System, IUS)
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasektomialla 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 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 seuraavien ohjeiden mukaan lääketieteellisesti valvottuja raskaustestejä, joiden vähimmäisherkyys on 25 mIU/ml. 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

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

Seuranta ja hoidon päättäminen

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on toistettava vähintään neljän viikon välein, mukaan lukien vähintään neljä viikkoa hoidon 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 apteekkiin hoidon päätyttyä.

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

Terveystieteiden ammattilaisten ja hoitajien pitää käyttää kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainopakkausta tai kapselia. Naiset, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, eivät saa käsitellä läpipainopakkausta tai kapselia (ks. kohta 6.6).

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämistä ja toimittamista koskevat rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia lenalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista lenalidomidille. Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava mies- ja naispotilaille odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskauden ehkäisyyn liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskaudenehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti käytetään kansallista kontrolloitua jakelujärjestelmää. Kontrolloituun jakelujärjestelmään kuuluu potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käyttö lääkkeen määräämisen ja/tai toimittamisen kontrollointia varten ja käyttöaiheeseen liittyvien yksityiskohtaisten tietojen keruu hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavan käytön huolellista maakohtaista seurantaa varten. Raskaustestin, lääkemääräyksen antamisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, lenalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitajaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitajaksoa varten.

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 multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboemboolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemboolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboemboolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

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

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

Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, tulee tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu tromboembolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee käyttää varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla. Yli 120 g/l:n hemoglobiinipitoisuuden tulisi johtaa erytropoieettisten aineiden antamisen keskeyttämiseen.

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 pitää suositella erityisesti potilaille, joilla on muita tromboosin riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen.

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

Keuhkoverenpainetauti

Lenalidomidilla hoidettujen potilaiden keskuudessa on raportoitu keuhkoverenpainetautitapauksia, joista osa johti kuolemaan. Potilaat on arvioitava taustalla olevan sydämeen ja keuhkoihin liittyvän sairauden merkkien ja oireiden varalta ennen lenalidomidihoidon aloittamista ja sen aikana.

Neutropenia ja trombositopenia

Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombositopenia. Sytopenioita tulee seurata määrittämällä täydellinen verenkuva, valkosolujen erittelylaskenta mukaan lukien, trombositylaskenta, hemoglobiini ja hematokriitti ennen hoidon alkua, joka viikko lenalidomidihoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen.

Folikulaarisen lymfooman hoidossa seuranta tulee tehdä viikoittain ensimmäisen hoitajakson kolmen ensimmäisen viikon ajan (28 vuorokautta), kahden viikon välein hoitajaksojen 2-4 aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Annoksen keskeyttäminen ja/tai pienentäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

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

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

Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 haittavaikutuksia raportoitiin suuriannoksen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitona. Toisessa analyysissä havaittiin tapahtumia, jotka ilmenivät ylläpitohoitoa aloittamisen jälkeen. Tutkimuksessa IFM 2005-02 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpitohoitona.

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipplia 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 % ylläpitohoitoa 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). 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 multipplela 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 multipplela myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi
SWOG S0777 -tutkimuksessa 4. asteen neutropenian havaittu esiintyvyys oli pienempi lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saavien ryhmässä (RVD-ryhmä) verrattuna verrokkiryhmään (Rd-ryhmä) (2,7 % vs. 5,9 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa raportoitiin samankaltaisilla esiintyvyyksillä RVD- ja Rd-ryhmissä (0,0 % vs. 0,4 %). Potilaita tulee kehoittaa ilmoittamaan välittömästi kuumejaksoista; hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

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

- Äskettäin diagnosoitu multipplela myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteeseen 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/ta lidomidiryhmässä, ks. kohta 4.8). 4. asteen kuumeisten neutropeniajaksojen esiintyvyys oli verrannollinen niiden esiintyvyyteen verrokkiryhmässä (0,6 % lenalidomidi/deksametasonihoitoa saaneiden potilaiden Rd- ja Rd18-hoidossa ja 0,7 % melfalaani/prednisoni/ta lidomidiryhmässä, ks. kohta 4.8).

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

- Äskettäin diagnosoitu multipplela myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä
Äskettäin diagnosoitua multipplela 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 vs. 0,0 % MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

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

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

Multippelia 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 potilasta; ks. kohta 4.8).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia 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).

- Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmään liittyy follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus verrattuna lumelääkkeellä ja rituksimabilla hoidettuihin potilaisiin. Kuumeista neutropeniaa ja 3. tai 4. asteen trombositopeniaa todettiin useammin lenalidomidi/rituksimabi-hoitoryhmässä (ks. kohta 4.8).

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen ja tuumorilyysioireyhtymä

Koska lenalidomidilla on antineoplastisia ominaisuuksia, tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymää ja syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8.). Tuumorilyysioireyhtymän ja syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoito pitää tällöin aloittaa varoen. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, erityisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annosta suurennettaessa, ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

- Folikulaarinen lymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisten pahenemisen huolellista seuranta ja arviointia suositellaan. *Tumour flare*-reaktio voi muistuttaa taudin etenemistä. Potilailla, joilla oli 1. tai 2. asteen flare-reaktio, oireita hoidettiin kortikosteroideilla, tulehduskipulääkkeillä ja/tai opioideilla. Päätös flare-reaktion hoitotoimenpiteistä pitää tehdä yksittäisen potilaan huolellisen arvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymän huolellista seuranta ja arviointia suositellaan. Potilaiden pitää olla hyvin nesteytettyjä ja saada tuumorilyysioireyhtymää ehkäisevää hoitoa, sen lisäksi että kemialliset veritutkimukset tehdään viikoittain ensimmäisen hoitokson ajan tai kauemmin klinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidihoidoa saaneilla potilailla on raportoitu allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, anafylaktisia reaktioita, ja vaikeita ihoreaktioita kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määrääjän on kerrottava potilaille näiden reaktioiden merkeistä ja oireista ja kehoitettava heitä hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu niitä. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee angioedeemaa, anafylaktista reaktiota, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi. Lenalidomidin käytön keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muissa ihoreaktioissa vaikeusasteesta riippuen. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt allergisia reaktioita talidomidihoidon aikana, pitää seurata tarkasti, koska kirjallisuudessa on raportoitu lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Uudet primaarikasvaimet

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

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin äskettäin diagnosoitua multipplela myeloomaa sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainten (AML- ja myelodysplastinen oireyhtymä- (MDS) tapausten) ilmaantuvuus suureni 4,9-kertaiseksi, 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 ilmaantuvuuden suurentuneen 2,12-kertaiseksi (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 ilmaantuvuus (0,16/100 henkilövuotta) ei suurentunut verrattuna talidomidin käyttöön yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa (0,79/100 henkilövuotta).

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

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

Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainten riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multipplela myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määritelty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä Lenalidomide Grindeks -valmistetta tällaisessa tilanteessa.

Hematologisten maligneettien, erityisesti AML:n ja MDS:n sekä B-solujen maligneettien (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 suuriannoksisen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen. Lääkärien on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa uusien primaarikasvaintapausten havaitsemiseksi ja aloitettava tarvittaessa hoito.

Uudet primaarikasvaimet follikulaarisessa lymfoomassa

Relapsoitunut/refraktaarinen hidaskasvuinen non-Hodgkin lymfooma (iNHL) -tutkimuksessa, jossa oli mukana follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita, ei havaittu kohonnutta uusien primaarikasvaimien riskiä lenalidomidi/rituksimabihaarassa verrattuna lumelääke/rituksimabihaaraan. AML:n hematologisia uusia primaarikasvaimia esiintyi lenalidomidi/rituksimabihaarassa 0,29 tapausta 100 henkilövuotta kohden verrattuna lumelääkettä/rituksimabia saaneiden potilaiden 0,29 tapaukseen 100 henkilövuotta kohden. Uusien hematologisten ja kiinteiden primaarikasvainten (lukuun ottamatta ei-melanoottisia ihosyöpiä) ilmaantuvuus oli 0,87 tapausta 100 henkilövuotta kohden verrattuna lumelääkettä/rituksimabia saaneiden potilaiden 1,17 tapaukseen 100 henkilövuotta kohden seurannassa, jonka mediaani oli 30,59 kuukautta (vaihteluväli 0,6 - 50,9 kuukautta).

Ei-melanoottiset ihosyövät ovat tunnettu riski ja niihin kuuluvat ihon okasolusyövät ja tyvisolusyövät.

Lääkäreiden pitää seurata potilaita uusien primaarikasvaimien kehittymisen varalta. Lenalidomidihoidon harkittaessa pitää ottaa huomioon sekä lenalidomidin mahdollinen hyöty että uuden primaarikasvaimen riski.

Maksahäiriöt

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

Maksan toimintakokeiden poikkeavia tuloksia raportoitiin yleisesti ja ne olivat tavallisesti oireettomia ja korjautuivat, kun lääkkeen anto keskeytettiin. Kun 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 siirteiden 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 infektiioireiden (esim. yskä tai kuume) ilmaantuessa, sillä hoidon varhaisella aloittamisella voidaan vähentää infektiön vaikeusastetta.

Virusten uudelleen aktivoituminen

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Lenalidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia (PML), joista jotkut ovat johtaneet 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 merkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava kertomaan kumppanilleen 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-selkäydinnesteanalyyysiin, jossa JC-viruksen DNA:ta etsitään polymeerasiketjureaktiolla (PCR), tai aivobiopsiaan, josta testataan JC-virus. PML:ää ei voida sulkea pois, vaikka JC-virusta ei löytyisi PCR-menetelmällä. 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, lenalidomidihoido on lopetettava pysyvästi.

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat potilaat

Kyvyttömyys sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa (3. tai 4. asteen haittatapahtumat, vakavat haittatapahtumat, hoidon keskeyttäminen) oli yleisempää potilailla, joiden ikä oli > 75 vuotta, ISS- vaihe III, ECOG-suorituskykypisteet ≥ 2 tai kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min. Potilaan kyky sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa on arvioitava huolellisesti huomioiden 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 seurantaa suositellaan.

Laktoosi-intoleranssi

Lenalidomide Grindeks -kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Erytropoieettisia lääkkeitä tai muita tromboosiriskiä suurentavia lääkkeitä, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee antaa varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaville multipplia 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 entsyymi-induktori. Ihmisen maksasoluilla suoritetussa *in vitro* -tutkimuksessa tutkitut eri lenalidomidipitoisuudet 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 induktori, ja se vaikuttaa todennäköisesti myös muihin entsyymeihin ja kuljettajiin. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehon heikkenemistä hoidon aikana ei voida sulkea pois. Raskaudenehkäisyssä 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 entsyymi-induktori eikä sen vaikutusta varfariiniin tunneta. Varfariinipitoisuuden huolellista seuraamista hoidon aikana suositellaan.

Digoksiini

Annettaessa samanaikaisesti lenalidomidia 10 mg kerran vuorokaudessa digoksiinin (0,5 mg, kerta-annos) plasma-aktiivisuus lisääntyi 14 %, 90 %:n luottamusväli oli 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, rabdomyolyyysin 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 lenalidomidihoidon saaneella potilaalla todetaan raskaus, hoito on lopetettava ja potilas ohjattava teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkärille arviointia ja konsultointia varten. Jos lenalidomidia ottavan miespotilaan kumppanilla todetaan raskaus, kumppani suositellaan ohjattavan teratologiaan erikoistuneelle tai perehtyneelle lääkärille 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). Varoituksena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla eliminaatioaika on pidentynyt, 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, huimausta, uneliaisuutta, kierto- ja huimausta ja näön sumenemista. Sen vuoksi on suositeltavaa olla varovainen ajamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 ilmenneet haittavaikutukset määriteltiin konservatiivisesti. Taulukossa 1 on kuvattu suuriannoksisen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaheessa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen havaitut tapahtumat viittaavat siihen, että taulukossa 1 kuvatut esiintyvyydet saattavat olla suurempia kuin ylläpitohoitovaheen aikana todellisuudessa havaitut esiintyvyydet. Kaikki tutkimuksessa IFM 2005-02 raportoidut haittavaikutukset olivat ylläpitohoitovaheesta.

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

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

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidylläpitohoidolla 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 lenalidomidylläpitohoidolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (79,0 % [71,9 % ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen]), trombosytopenia (72,3 % [61,6 %]), ripuli (54,5 % [46,4 %]), ihottuma (31,7 % [25,0 %]), ylähengitystieinfektio (26,8 % [26,8 %]), väsymys (22,8 % [17,9 %]), leukopenia (22,8 % [18,8 %]) ja anemia (21,0 % [13,8 %]).

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

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

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

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

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

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia havaittiin useammin (≥ 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 (≥ 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 vaiheen 3 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 353 multippeliä myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmälle ja 351 potilasta lumelääkkeen ja deksametasonin

yhdistelmälle.

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ensimmäisten 16 lenalidomidihoitoviikon aikana.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

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

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

Manttelisolulymfooma

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla perustuu tietoihin 254 potilaasta, jotka osallistuivat vaiheen 2 satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen MCL-002. Haittavaikutukset myös sen tueksi tehdystä tutkimuksesta MCL-001 on sisällytetty taulukkoon 4.

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.

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmän kokonaisturvallisuusprofiili potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu follikulaarista lymfoomaa, perustuu vaiheen 3 satunnaistettuun, kontrolloituun NHL-007-tutkimukseen, jossa oli 294 potilasta. Lisäksi tutkimuksen NHL-008 haittavaikutukset on otettu mukaan taulukkoon 5.

Tutkimuksessa NHL-007 yleisimmin havaitut vakavat haittavaikutukset (vähintään yhden prosenttiyksikön erolla) lenalidomidi/rituksimabi-haarassa olivat:

- Kuumeinen neutropenia (2,7 %)
- Keuhkoembolia (2,7 %)
- Pneumonia (2,7 %)

Haittavaikutukset, joita havaittiin tutkimuksessa NHL-007 lenalidomidi/rituksimabihaarassa useammin kuin lumelääke/rituksimabihaarassa (vähintään 2 % suurempi esiintymistiheys hoitoryhmien välillä) olivat neutropenia (58,2 %), ripuli (30,8 %), leukopenia (28,8 %), ummetus (21,9 %), yskä (21,9 %) ja väsymys (21,9 %).

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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.

Multipplein myelooman monoterapian yhteenvetotaulukko

Seuraava taulukko koostuu äskettäin diagnosoitua multippleia myeloomaa sairastavien, autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden lenalidomidiylläpitoa koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multippleia myeloomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa tietoja ei korjattu hoidon keston suhteen, 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 multippleia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia ylläpitohoitona

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ^{◊,a} , ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus [◊] , influenssa [◊] , maha-suolitulehdus [◊] , sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus <u>Yleinen</u> Infektio [◊] , virtsatieinfektio ^{◊,*} , alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio [◊]	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ^{◊,a} , neutropeeninen infektio <u>Yleinen</u> Sepsis ^{◊,b} , bakteremia, keuhkoinfektio [◊] , alahengitysteiden bakteri-infektio, keuhkoputkitulehdus [◊] , influenssa [◊] , maha-suolitulehdus [◊] , vyöruusu [◊] , infektio [◊]

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä ^{◊,*}	
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^,◊} , kuumeinen neutropenia ^{^,◊} , trombositopenia ^{^,◊} , anemia, leukopenia [◊] , lymfopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^,◊} , kuumeinen neutropenia ^{^,◊} , trombositopenia ^{^,◊} , anemia, leukopenia [◊] , lymfopenia <u>Yleinen</u> Pansytopenia [◊]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia	<u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Parestesia <u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia ^c	<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 [◊]
Ruoansulatus elimistö	<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	
Yleisoireet 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 multipple myeloma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

* Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

^a ”Keuhkokuume” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: pesäkekeuhkokuume, lohkokeuhkokuume, *Pneumocystis jirovecii* 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 kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

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

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

Multipplein myelooman yhdistelmähoidon yhteenvetotaulukko

Seuraava taulukko koostuu multipplein myelooman yhdistelmähoidon koskevien tutkimusten aikana kerätyistä tiedoista. Multipplein myeloomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa tutkimustietoja ei korjattu hoidon keston perusteella, joka oli lenalidomidia sisältäneissä ryhmissä pidempi (hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka) kuin verrokkiryhmissä (ks. kohta 5.1).

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa lenalidomidilla yhdistettynä bortetomibiin ja deksametasoniin, deksametasoniin tai melfalaaniin ja prednisoniin

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{0,00}, ylähengitysteiden infektio⁰, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)⁰, nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus⁰, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis^{0,00}, keuhkoinfektio⁰⁰, virtsatieinfektio⁰⁰, sivuontelotulehdus⁰</p>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkokuume^{0,00}, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)⁰, selluliitti⁰, sepsis^{0,00}, keuhkoinfektio⁰⁰, keuhkoputkitulehdus⁰, hengitystieinfektio⁰⁰, virtsatieinfektio⁰⁰, tarttuva suolitulehdus</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä^{^0}, ihon okasolusyöpä^{^0,*}</p>	<p><u>Yleinen</u> Akuutti myeloinen leukemia⁰, myelodysplastinen oireyhtymä⁰, ihon okasolusyöpä^{^0,**}</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia⁰, tyvisolusyöpä^{^0}, tuumorilyysioireyhtymä</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^0,00}, trombosytopenia^{^0,00}, anemia⁰, verenvuotohäiriö[^], leukopenia, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{^0}, pansytopenia⁰</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, hemolyyttinen anemia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^0,00}, trombosytopenia^{^0}, anemia⁰, leukopenia, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{^0}, pansytopenia⁰, hemolyyttinen anemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio, koagulopatia</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyys[^]</p>	
Umpieritys	<p><u>Yleinen</u> Hypotyreoidismi</p>	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia^{0,00}, hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia⁰, hyponatremia⁰, dehydraatio⁰⁰, ruokahalun vähentyminen⁰⁰, painon lasku</p> <p><u>Yleinen</u></p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia^{0,00}, hyperglykemia, hypokalsemia⁰, diabetes mellitus⁰, hypofosfatemia, hyponatremia⁰, hyperurikemia, kihti, dehydraatio⁰⁰, ruokahalun väheneminen⁰⁰, painon lasku</p>

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
	Hypomagnesemia, hyperurikemia, hyperkalsemia ⁺	
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 [∞] , parestesia, huimaus [∞] , vapina, makuhäiriö, päänsärky <u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö, pyörtyminen [∞] , hermosärky, tuntohäiriö	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia [∞] <u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö [∞] , huimaus [∞] , pyörtyminen [∞] , hermosärky <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 ^{^,∞,∞} , hypotensio [∞] <u>Yleinen</u> Hypertensio, ekkymoosi [^]	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat [^] , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^,∞,∞} <u>Yleinen</u> Vaskuliitti, hypotensio [∞] , hypertensio <u>Melko harvinainen</u> Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus ^{∞,∞} , nenäverenvuoto [^] , yskä	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus rasituksessa [∞] , hengenahdistus ^{∞,∞} ,

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja e linjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
	<u>Yleinen</u> Äänihäiriö	keuhkopussikipu ^{◇◇} , hypoksia ^{◇◇}
Ruoansulatus elimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli ^{◇◇} , ummetus [◇] , vatsakipu ^{◇◇} , pahoinvointi, oksentelu ^{◇◇} , dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus <u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto) ^{^◇◇} , nielämishäiriö <u>Melko harvinainen</u> Koliitti, umpisuolitulehdus	<u>Yleinen</u> Maha-suolikanavan verenvuoto ^{^◇◇◇} , ohutsuolen ahtauma ^{◇◇} , ripuli ^{◇◇} , ummetus [◇] , vatsakipu ^{◇◇} , pahoinvointi, oksentelu ^{◇◇}
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> Maksasoluvaurio ^{◇◇} , poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa [◇] , hyperbilirubinemia <u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta [^]	<u>Yleinen</u> Kolestaasi [◇] , maksatoksisuus, maksasoluvaurio ^{◇◇} , ALAT-pitoisuuden suureneminen, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa [◇] <u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta [^]
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat ^{◇◇} , kutina <u>Yleinen</u> Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus <u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä ^{◇◇} , ihon värjäytyminen, valoherkkyyssreaktio	<u>Yleinen</u> Ihottumat ^{◇◇} <u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä ^{◇◇}
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihashyökkös ^{◇◇} , lihaskrampit, luukipu [◇] , kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu ^{◇◇}), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu [◇] <u>Yleinen</u> Nivelten turvotus	<u>Yleinen</u> Lihashyökkös ^{◇◇} , luukipu [◇] , kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu ^{◇◇}) <u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja e linjärjestelmätiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Munuaiset ja virtsatie	<p><u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien)^{0,00}</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>	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><u>Hyvin yleinen</u> Väsytys^{0,00}, turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume^{0,00}, voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset)</p> <p><u>Yleinen</u> Rintakipu^{0,00}, letargia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Väsytys^{0,00}</p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen turvotus, kuume^{0,00}, voimattomuus</p>
Tutkimukset	<p><u>Hyvin yleinen</u> Veren alkalisien fosfaatin pitoisuuden suureneminen</p> <p><u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen</p>	
Vammat ja myrkytykset	<p><u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio[^]</p>	

⁰⁰ Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset sellaisilla vasta diagnoitua multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

⁰ Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset sellaisilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa tai yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

⁺ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

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

^{**} Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilailla, jotka saivat lenalidomidi/deksametasonihoitoa verrokkiryhmiin verrattuna

Monoterapian yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
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> Mielialan vaihtelut ^{◇,~}
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Huimaus, 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 kudokset	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, ihon kuivuminen, kutina	<u>Yleinen</u> Ihottumat, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, luusto- ja lihaskivut, (mukaan lukien selkäkipu [◇] ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu [◇]
Munuaiset ja virtsatie		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta [◇]
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsämys, perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
Vammat ja myrkytykset		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

[^] Ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Valmisteyhteenvedon mukaan ottamisessa käytetty algoritmi: Kaikki haittavaikutukset, jotka on havaittu vaiheen 3 tutkimuksen algoritmilla, on mainittu EU:n alueen valmisteyhteenvedossa. Näiden haittavaikutusten osalta tarkistettiin lisäksi vaiheen 2 tutkimuksen algoritmilla havaittujen haittavaikutusten esiintyvyyttä, ja jos vaiheen 2 tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vaiheen 3 tutkimuksessa, tapahtuma sisällytettiin EU:n alueen valmisteyhteenvedon vaiheen 2 tutkimuksessa esiintyneinä esiintyvyyksiä.

Myelodysplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

- Myelodysplastiset oireyhtymät, vaiheen 3 tutkimus (kaksoisokkoutettu turvallisuuspotilasjoukko, ero 5/10 mg:n lenalidomidiannosten ja lumelääkkeen välillä aloitusannostusohjelman mukaan ja esiintyvyyttä 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 vaiheen 2 tutkimus
 - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joiden esiintyvyyttä 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 manttelisolulyymfoomaa sairastavilla lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka/Suosittelu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyyttä	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyyttä
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , nenänielun tulehdus, nielutulehdus, 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 polyypit)	<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> Kuumainen neutropenia ^{^,◊}	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◊} , anemia [◊] <u>Yleinen</u> Kuumainen 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
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u> Kiertoaiheutus	
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 allerginen dermatiitti), 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 virtsatiet		<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 vaiheen 2 kontrolloitu tutkimus
 - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi $\geq 5\%$:lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidi- ja verokkiryhmän 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 verokkiryhmän välillä vähintään 1,0 %
 - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi $\geq 1\%$:lla lenalidomidia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidia saaneen ryhmän ja verokkiryhmän välillä vähintään 1,0 %
- Manttelisolulymfoomaa koskeva yhdellä hoitoryhmällä tehty vaiheen 2 tutkimus
 - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi $\geq 5\%$:lla tutkittavista
 - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla
 - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiin vähintään kahdella tutkittavalla

Yhteenvetotaulukko follikulaarisen lymfooman yhdistelmähoidosta

Seuraavan taulukon tiedot on kerätty päättökäytännöistä (NHL-007 ja NHL-0008), joissa hoidettiin follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmällä.

Taulukko 5. Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa follikulaarista lymfoomaa sairastavilla lenalidomidihoidoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka /suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset /esiintyvyyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Ylähengitystieinfektio <u>Yleinen</u> Pneumonia [◇] , influenssa, bronkiitti, sinuiitti, virtsatieinfektio	<u>Yleinen</u> Pneumonia [◇] , sepsis [◇] , keuhkoinfektio, bronkiitti, gastroenteriitti, sinuiitti, virtsatieinfektiot, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Hyvin yleinen</u> <i>Tumour flare</i> -reaktio [^] <u>Yleinen</u> Ihon okasolusyöpä ^{◇, ^+}	<u>Yleinen</u> Ihon tyvisolusyöpä ^{^◇}
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] , trombositopenia [^] , leukopenia ^{**} , lymfopenia ^{***}	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^◇} <u>Yleinen</u> Anemia [◇] , trombositopenia [^] , kuumeinen neutropenia [◇] , pansytopenia, leukopenia ^{**} , lymfopenia ^{***}

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun heikkeneminen, hypokalemia <u>Yleinen</u> Hypofosfatemia, dehydraatio	<u>Yleinen</u> Dehydraatio [◇] , hyperkalsemia [◇] , hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia
Psykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u> Depressio, unettomuus	
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky, huimaus <u>Yleinen</u> Perifeerinen tuntohäiriö, makuhäiriö	<u>Yleinen</u> Pyörtäminen
Sydän	<u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö [◇]	
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypotensio	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia ^{^◇} , hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus [◇] , yskä, <u>Yleinen</u> Suunielun kipu, dysfonia	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus [◇]
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Vatsakipu [◇] , ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia <u>Yleinen</u> Ylävatsan kipu, suutulehdus, kuiva suu	<u>Yleinen</u> Vatsakipu [◇] , ripuli, ummetus, suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudokset	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma*, kutina <u>Yleinen</u> Kuiva iho, yöhikoilu, punoitus	<u>Yleinen</u> Ihottuma*, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lhaskrampit, selkäkipu, nivelkipu <u>Yleinen</u> Raajakipu, lihasheikkous, kipu luustossa ja lihaksissa, lihaskipu, niskakipu	<u>Yleinen</u> Lihashheikkous, niskakipu
Munuaiset ja virtsatie		<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio [◇]

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Kuume, väsymys, astenia, ääreisturvotus <u>Yleinen</u> Huonovointisuus, vilunväreet	<u>Yleinen</u> Väsymys, astenia
Tutkimukset	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> Painon lasku, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	

^ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Follikulaarisessa lymfoomassa käytetty algoritmi:

Kontrolloitu-vaiheen 3 tutkimus:

- o NHL-007 :n haittavaikutukset – kaikki hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita oli $\geq 5,0\%$:lla lenalidomidi/rituksimabihaaran tutkittavista ja vähintään 2,0 % suurempi esiintyvyy (%) Len-haarassa verrattuna verrokkihaaraan (turvallisuuspotilasjoukko)
- o NHL-007 :n asteen 3/4 haittavaikutukset : kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita oli vähintään 1,0 % :lla lenalidomidi/rituksimabihaaran potilaista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidia saaneen ryhmän ja verokkiryhmän välillä vähintään 1,0 % (turvallisuuspotilasjoukko)
- o NHL-007 :n vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidon yhteydessä ilmenneet vakavat haittavaikutukset, joita oli vähintään 1,0 % :lla lenalidomidi/rituksimabihaaran tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidia saaneen ryhmän ja verokkiryhmän välillä vähintään 1,0 % (turvallisuuspotilasjoukko)

Follikulaarinen lymfooma, yksihaarainen – vaiheen 3 tutkimus:

- o NHL-008 :n haittavaikutukset - kaikki hoidosta aiheutuneet haittavaikutukset, joita oli $\geq 5,0\%$:lla tutkittavista
- o NHL-008:n 3. tai 4. asteen haittavaikutukset - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittavaikutukset, joita oli vähintään 1,0 % :lla tutkittavista
- o NHL-008:n vakavat haittavaikutukset - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittavaikutukset, joita oli vähintään 1,0 % :lla tutkittavista

◇ Follikulaarisen lymfooman kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut vakavat haittavaikutukset

+ Koskee vain vakavia lääkkeen haittavaikutuksia

* Ihottumaan sisältyy PT ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma

** Leukopeniaan sisältyy PT leukopenia ja veren valkosolujen väheneminen

*** Lymfopeniaan sisältyy PT lymfopenia ja lymfosyyttimäärän väheneminen

Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyy	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyy
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>Harvinainen</u> <u>Anafylaktinen reaktio</u> <u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	<u>Harvinainen</u> <u>Anafylaktinen reaktio</u>
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Melko harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti	<u>Harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti <u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
Ruoansulatus elimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, mahasuolikanavan 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^
Iho ja ihonalainen kudos		<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. kohdat 4.6 ja 5.3). Jos lenalidomidia käytetään raskauden aikana, lenalidomidilla on odotettavasti teratogeeninen vaikutus ihmisiin.

Neutropenia ja trombositopenia

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

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

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

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

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

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

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multipplei myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (34,1 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoittoon (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 multipplei myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyys (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoittoon (13,7 %).

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

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

4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (0,6 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla).

hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen 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).

- Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä

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

- Potilaat, joilla on manttelisolulyymfooma

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

- Potilaat, joilla on follikulaarinen lymfooma

Follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla esiintyy lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmän käytön yhteydessä yleisemmin 3. tai 4. asteen neutropeniaa (50,7 %:lla lenalidomidi/rituksimabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 12,2 %:iin lumelääke/ritumaksibihoitoa saaneista potilaista). Kaikki 3. tai 4. asteen neutropeniat korjaantuivat lääkityksen keskeyttämisellä, annoksen pienentämisellä ja/tai kasvutekijä-tukihoidolla. Lisäksi kuumeista neutropeniaa havaittiin harvoin (2,7 %:lla lenalidomidi/rituksimabihoitoa saaneista potilailla ja 0,7 %:lla lumelääke/rituksimabihoitoa saaneista potilaista).

Lenalidomidi/rituksimabiyhdistelmään liittyy myös 3. tai 4. asteen trombositopenian suurempi ilmaantuvuus (1,4 %:lla lenalidomidi/rituksimabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0 %:iin lumelääke/rituksimabihoitoa saaneista potilaista).

Laskimotromboembolia

Lenalidomidin käyttöön yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa ja vähäisemmässä määrin lenalidomidin käyttöön yhdistelmähoitona melfalaanin ja prednisonin kanssa tai lenalidomidimonoterapiaan liittyy multipplela myeloomaa, myeloblastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyymfoomaa sairastavilla potilailla syvä laskimotromboosin ja keuhkoembolian lisääntynyt vaara (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

Verenvuotohäiriöitä on lueteltu useissa elinjärjestelmäluokissa: Veri ja imukudos; hermosto (kallonsisäinen verenvuoto); hengityselimet, rintakehä ja välikarsina (nenäverenvuoto); ruoansulatuselimistö (ikenien verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peräsuolen verenvuoto); munuaiset ja virtsatiet (verivirtsaisuus); Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkymoosi).

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeema, Stevens-

Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia (ks. kohta 4.4).

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa aikaisemmin lenalidomidi/deksametasoni-hoitoa saaneilla myeloomapotilailla verrattuna verrokkeihin, tapausten koostuessa pääasiassa ihon tyvisolu- tai okasolusyövistä.

Akuutti myeloinen leukemia

• Multipple myelooma

AML-tapauksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoiduilla multipplea 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 multipplea 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 verensiirrosta ja hänellä on deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla oli yksittäinen deleetioon (5q) liittyvä poikkeavuus, taudin arvioitu 2 vuoden kumulatiivinen etenemisluku AML:ksi oli 13,8 % verrattuna 17,3 %:iin, jos potilaalla oli deleetio (5q) ja lisäksi yksi sytogeneettinen poikkeavuus, ja 38,6 %:iin, jos potilaalla oli kompleksinen karyotyyppi. Kliinisen tutkimuksen *post-hoc*-analyysissä lenalidomidin käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon arvioitu 2 vuoden etenemisluku AML:ksi oli 27,5 %, jos potilas oli IHC-p53-positiivinen, ja 3,6 %, jos potilas oli IHC-p53-negatiivinen ($p = 0,0038$). IHC-p53-positiivisten potilaiden taudin havaittiin etenevän AML:ksi harvemmin, jos potilas saavutti vasteena riippumattomuuden verensiirrosta (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.

Rabdomyolyysi

Rabdomyolyysia 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 manttelisolulyymfoomaa 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 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 1. tai 2. asteen haittavaikutusta, ja kaikki niistä arvioitiin hoitoon liittyneiksi. Suurin osa tapahtumista ilmaantui hoitosykliä 1. Tuumorilyysioireyhtymää ei raportoitu tutkimuksessa MCL-001 (ks. kohta 4.4).

NHL-007-tutkimuksessa syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista ilmoitettiin 19:llä 146:sta potilaasta (13,0 %) lenalidomidi/rituksimabihaarassa ja yhdellä 148:sta (0,7 %) potilaasta lumelääke/rituksimabihaarassa. Useimmat (18/19) lenalidomidi/rituksimabihoiton aikana ilmoitetut *tumour flare*-oireet ilmenivät ensimmäisen kahden hoitojakson aikana. Lenalidomide/rituksimabihaarassa yhdellä follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista oli 3. asteen syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen, mutta lumelääke/rituksimabihaarassa ei yhdelläkään potilaalla. NHL-008-tutkimuksessa 7:llä follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilaalla 177:sta (4,0 %) syöpäoireet ja löydökset pahenivat tilapäisesti; (3 raporttia 1. asteen ja 4 raporttia 2. asteen reaktiosta); yksi ilmoitus arvioitiin vakavaksi. NHL-007-tutkimuksessa *tumour flare* ilmeni 2:lla follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista (1,4 %) lenalidomidi/rituksimabihaarassa, eikä yhdelläkään follikulaarista lymfoomaa sairastavasta potilaasta lumelääke/rituksimabihaarassa; kummallakaan potilaalla ei ollut 3. tai 4. asteen tapahtumia. Tuumorilyysioireyhtymä tapahtui yhdellä follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilaalla (0,6 %) NHL-008-tutkimuksessa. Tämä yksittäinen tapahtuma luokiteltiin vakavaksi, 3. asteen haittavaikutukseksi. NHL-007-tutkimuksessa yhdenkään potilaan ei tarvinnut keskeyttää lenalidomidi/rituksimabihoitoa syöpäoireiden ja -löydösten pahenemisen tai tuumorilyysioireyhtymän vuoksi.

Maha-suolikanavan häiriöt

Maha-suolikanavan puhkeamia on raportoitu lenalidomidihoiton 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 ammattilaisia 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 ensi sijassa hematologista. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04AX04

Vaikutusmekanismi

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitiini-ligaasi-entsyymikompleksia, johon kuuluu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiini (CUL4) ja Cullin-proteiinien säätelijä 1 (Roc1). Hematopoeettisissa soluissa lenalidomidin sitoutuminen sereblon-proteiiniin rekrytoi Aiolos- ja Ikaros-substraattiproteiineja, lymfoidisia transkriptiotekijöitä, mikä johtaa niiden ubikitinaatioon ja sen jälkeen hajoamiseen, josta seuraa sytotoksisia ja immunomodulatorisia vaikutuksia.

Eryisesti lenalidomidi estää tiettyjen hematopoeettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja tehostaa niiden apoptoosia, (mukaan lukien multippelin myelooman plasmaklasvaimet, follikulaarisen lymfooman kasvainsolut ja kasvaimet, joissa on deleetioita kromosomissa 5), tehostaa T-solu- ja tappaja-T-soluvälitteistä

immunitteettia ja lisää tappaja-T-solujen ja T-solujen määrää.

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmä lisää vasta-aineriippuvaista solujen sytotoksisuutta ja suoraa kasvaimen apoptoosia follikulaarisen lymfooman soluissa.

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluu myös muita vaikutuksia, kuten antiangiogeenisiä ja proerytropoieettisia ominaisuuksia. Lenalidomidi estää angiogeneesiä estämällä endoteelisolujen migraation ja adheesion ja mikroverisuonten muodostuksen, lisää fetaalihemoglobiinin tuotantoa CD34-positiivisissa hematopoieettisissa kantasoluissa ja estää proinflammatoristen sytokiinien (esim. TNF- α ja IL-6) tuotantoa monosyyteissä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa ja kahdessa relapsoitunutta, hoitoon reagoimatonta multipplel myeloomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa ja yhdessä hidaskasvuista non-Hodgkin lymfoomaa (iNHL) koskevassa vaiheen 3b tutkimuksessa jäljempänä kuvatulla tavalla.

Äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma

• Lenalidomidylläpitohoito potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto
Lenalidomidylläpitoehdön teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa vaiheen 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. Ylläpitoehdossa 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 elin-aika (PFS) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksen voima ei ollut mitoitettu kokonaiselossaolon päätetapahtumalle. Yhteensä 460 potilasta satunnaistettiin: 231 potilasta lenalidomidiryhmään ja 299 lumelääkeryhmään. Demografiset ja sairauden piirteet olivat tasapainossa ryhmien välillä.

Kliinisten tutkimusten seurantatoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnyksarvo ylittyi. 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, seuranta-aika 15,5 kuukautta) osoittivat sairauden etenemisen tai kuolemaan riskin pienentyneen 62 % lenalidomidin eduksi (HR = 0,38; 95 %:n luottamusväli 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Kokonais-PFS:n mediaani oli 33,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli -, -) lenalidomidiryhmässä vs. 19,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 16,2, 25,6) lumelääkeryhmässä.

Etu PFS:n suhteen havaittiin sekä niiden potilaiden alaryhmässä, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, että niiden potilaiden alaryhmässä, jotka eivät olleet saavuttaneet täydellistä vastetta.

Taulukossa 7 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

Taulukko 7: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Lenalidomidi (N = 231)	Lumelääke (N = 229)
Tutkijan arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS)		
PFS:n mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR [95 %:n luottamusväli] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,48, 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
PFS2:n mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [95 %:n luottamusväli] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,48, 0,78); < 0,001	
Kokonaiselossaolo (OS)		
OS:n mediaani ^a , kk, (95 %:n luottamusväli) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
8 vuoden elossaolo-osuus, % (keskivirhe)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 %:n luottamusväli] ^c ; p-arvo ^d	0,61 (0,46, 0,81); < 0,001	
Seuranta		
Mediaani ^f (min, max), kk: kaikki eloon jääneet potilaat	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

HR = riskisuhde, max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä, OS = kokonaiselossaolo, PFS = etenemisvapaa elinaika, NE = ei arvioitavissa

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

^c Perustuu Coxin suhteellisten riskitehtyksiin malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

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

^e Eksploraatiivinen 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 diagnosointihetkellä 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 hoitosykliden 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) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksen voima ei ollut mitoitettu kokonaiselossaolon päätetapahtumalle. Yhteensä 614 potilasta satunnaistettiin: 307 potilasta lenalidomidiryhmään ja 307 lumelääkeryhmään.

Kliinisten tutkimusten seuranta-toimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnyksarvo 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 %:n luottamusväli 0,41, 0,66; p < 0,001). Kokonais-PFS:n mediaani oli 40,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli 35,7, 42,4) lenalidomidiryhmässä vs. 22,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 20,7, 27,4) lumelääkeryhmässä.

Etu PFS:n suhteen oli pienempi niiden potilaiden alaryhmässä, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, kuin niiden potilaiden alaryhmässä, jotka eivät olleet saavuttaneet täydellistä vastetta.

Päivitetty etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) käyttäen tiedonkeruun katkaisupistettä 1.2.2016 (96,7 kuukautta seuranta) osoittaa edelleen PFS-hyötyä: HR = 0,57 (95 %:n luottamusväli 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 %:n luottamusväli 21,2, 27,3) lumelääkeryhmässä. PFS2:n havaittu HR oli 0,80 (95 %:n luottamusväli 0,66, 0,98; p = 0,026) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonais-PFS2:n mediaani oli 69,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 58,1, 80,0) lenalidomidiryhmässä vs. 58,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli 51,1, 65,0) lumelääkeryhmässä. Kokonaiselossaolon (OS) havaittu HR oli 0,90 (95 %:n luottamusväli 0,72, 1,13; p = 0,355) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 105,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 88,8, -) lenalidomidiryhmässä vs. 88,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli 80,7, 108,4) lumelääkeryhmässä.

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

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

Lenalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (RVd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–14, bortetsomibia 1,3 mg/m² laskimoon toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 4, 8 ja 11 ja deksametasonia 20 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. 21 vuorokauden hoitosykliä annettiin enintään kahdeksan (24 viikkoa). Lenalidomidi ja deksametasoni (Rd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitosykliä annettiin enintään kuusi (24 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka.

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

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

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

Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Aloitushoito	
	RVd (3 viikon sykli × 8) (N = 263)	Rd (4 viikon sykli × 6) (N = 260)
IRAC-toimikunnan arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) (kk)		

PFS:n mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95 %:n luottamusväli] ^c ; p-arvo ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Kokonaiselossaoloaika (OS) (kk)		
OS:n mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^d	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 %:n luottamusväli] ^d ; p-arvo ^e	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Vaste – n (%)		
Kokonaisvasteluku: CR, VGPR tai PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Seuranta (kk)		
Mediaani ^e (min, max): kaikki potilaat	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

HR = riskisuhde; max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = etenemisvapaa elinaika.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli.

^c Perustuu osittamattomaan Coxin suhteellisten riskitehtien malliin, jonka avulla verrattiin hoitoryhmiin (RvD:Rd) liittyviä riskifunktioita.

^d P-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin

^e Mediaaniseuranta laskettiin satunnaistamisen päivämäärästä.

Tiedonkeruun katkaisupiste: 1.12.2016.

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

- Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon
Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa, kolmen ryhmän monikeskustutkimuksessa (MM-020) potilailla, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita tai jos he olivat iältään tätä nuorempia, he eivät olleet soveltuneet kantasolusiirtoon siksi, että he kieltäytyivät kantasolusiirrosta tai kantasolusiirto ei ole potilaalle saatavissa kustannusten tai jonkin muun syyn vuoksi. Tutkimuksessa (MM-020) lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (Rd), jota annettiin 2 eripituisena jaksona (taudin etenemiseen saakka [Rd-ryhmä] tai enintään kahdeksanatoista 28 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä [72 viikkoa, Rd18-ryhmä]), verrattiin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään (MPT), jota annettiin enintään kahtenatoista 42 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä (72 viikkoa). Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat jaettiin satunnaistamisen yhteydessä iän (≤ 75 vs. > 75 vuotta), ISS-vaiheen (ISS-vaiheet I ja II vs. ISS-vaihe III) ja maan mukaan.

Rd- ja Rd18-ryhmien potilaat ottivat lenalidomidia tutkimussuunnitelman mukaisesti 25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien 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 mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana antikoagulanttiprofylaksia (pienimolekyylinen hepariini, varfariini, hepariini, pieniannoksinen asetyylisalisyylihappo).

Tehon ensisijainen päätapahtuma tutkimuksessa oli etenemisvapaa elinaika (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 1623 potilasta, joista 535 potilasta satunnaistettiin Rd-ryhmään, 541 potilasta Rd18-ryhmään ja 547 potilasta MPT-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairautteen 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.

Etenemisvapaata elinaikaa (PFS), PFS2:ta ja kokonaiselossaoloaika (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 9:

Taulukko 9. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Tutkijan arvioima PFS (kk)			
PFS-ajan mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 %:n luottamusväli] ^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 (kk)			
PFS2-ajan mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 %:n luottamusväli] ^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		
Kokonaiselossaoloaika (kk)			
OS-ajan mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 %:n luottamusväli] ^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 (kk)			
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)
Kokonaisvaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Vasteen kesto (kk)^h			
Mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

CR = täydellinen vaste; d = pieniannoksinen deksametasoni; HR = riskisuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaoloaika; P = prednisoni; PFS = etenemismvapaa elinaika; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; Rd = Rd-hoitoa annetaan taudin dokumentoituun etenemiseen saakka; Rd18 = Rd-hoitoa annetaan ≤ 18 hoitosyklinä; 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 suhteellisten riskitehtyysmalliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

^d P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten Kaplan-Meierin käyrän erojen 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 määrittäykset), tiedonkeruun katkaisupiste = 24.5.2013.

^h tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013

- Lenalidomidi yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa ja sen jälkeinen ylläpitävä hoito potilaille, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 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 lenalidomidin käyttöä yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa joko taudin etenemiseen saakka ylläpitohoitona annettun lenalidomidihoidon kanssa tai sitä ilman verrattiin melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoidoon enintään 9 hoitosyklin ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat ositettiin satunnaistamisen yhteydessä iän (≤ 75 vuotta vs. > 75 vuotta) ja vaiheen mukaan (ISS; vaiheet I ja II vs. vaihe III).

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli etenemisvapaa elinaika (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 olivat lähtötilanteessa 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.

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

Taulukko 10. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaisiedoista

	MPR+R N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
Tutkijan arvioima PFS (kk)			
PFS-ajan mediaani ^a , kk, (95 %:n luottamusväli)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 %:n luottamusväli]			
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 (kk)^a			
PFS2-ajan mediaani ^a , kk (95 %:n luottamusväli)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 %:n luottamusväli]; 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	
Kokonaiselossaoloaika (OS) (kk)			
OS-ajan mediaani, kk ^a (95 %:n luottamusväli)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI]			
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-aika (kk)			
Mediaani (min, max): kaikki potilaat	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Tutkijan arvioima myeloomavaste, n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Vakaa tauti (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei arvioitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR + PR) (kk)			
Mediaani ^a (95 %:n luottamusväli)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaoloaika; p = lumelääke; P = prednisoni; PFS = etenemisvapaa elinaika; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; SD = vakaa sairaus;

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

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

Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaaliantoksisista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään. Lenalidomidia/normaaliantoksisista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa ensimmäisen neljän 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien 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/normaaliantoksisista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä.

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

Pidemässä seurannassa kokonaiselossaoloajan ero lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin hyväksi kuitenkin pienenee.

Multipplel myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla. MM-009- ja MM-010-tutkimuksessa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista 353 potilaasta 45,6 % oli vähintään 65-vuotiaita. MM-009- ja MM-010-tutkimuksissa arvioituista 704 potilaasta 44,6 % oli vähintään 65-vuotiaita.

Kummassakin tutkimuksessa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (len/deks) saaneen ryhmän potilaat saivat 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa vuorokausina 1–21 ja kaltaistetun lumelääkekapselin kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 22–28. Lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmää (lumelääke/deks) saaneen ryhmän potilaat ottivat yhden lumelääkekapselin kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–28. Kummankin hoitoryhmän potilaat saivat 40 mg deksametasonia suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana. Deksametasoniannosta pienennettiin 40 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4 neljän ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa hoitoa oli tarkoitus jatkaa sairauden etenemiseen saakka. Kummassakin tutkimuksessa annoksen muuttaminen oli sallittua kliinisten ja laboratoriolöydösten perusteella.

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

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

Kummankin tutkimuksen ennalta suunniteltu välianalyysi osoitti, että len/deks oli ensisijaisen tehon päätetapahtuman (aika taudin etenemiseen; time to progression, TTP) (mediaani seuranta-aika 98,0 viikkoa) osalta tilastollisesti merkitsevästi parempi ($p < 0,00001$) kuin pelkkä deksametasoni. Myös täydellisen vasteen saaneiden osuus ja kokonaisvasteluku 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.

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

Tässä yhdistetyssä jatko 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 %:n luottamusväli: 17,7, 20,3). Etenemismuuttamattomien elinajan mediaani oli len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 48,1 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 36,4, 62,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 20,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 16,1, 20,1). Hoidon keston mediaani oli 44,0 viikkoa (minimi 0,1, maksimi 254,9) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla ja 23,1 viikkoa (minimi 0,3, maksimi 238,1) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla. Täydellisen vasteen (complete response, CR) ja osittaisen vasteen (partial response, PR) saaneiden osuudet ja kokonaisvasteluku (CR+PR) pysyvät kummassakin tutkimuksessa len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suurempina kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Kokonaiselossaoloajan mediaani on yhdistettyjen tutkimusten jatko seuranta-analyysissä 164,3 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 145,1, 192,6) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 113,1, 161,7) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Siitä huolimatta, että 170 potilasta 351:stä lumelääke/deks-yhdistelmää saamaan satunnaistetusta potilaasta sai lenalidomidia taudin etenemisen jälkeen tai tutkimusten sokkoutuksen purkamisen jälkeen, kokonaiselossaoloajan yhdistetty analyysi osoitti eloonjäämisedun olleen len/deks-yhdistelmähoidossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (HR = 0,833, 95 %:n luottamusväli [0,687, 1,009], $p = 0,045$).

Taulukko 11. Yhteenveto tehon analyysien tuloksista jatko seurannan cut-off- ajankohtana – yhdistetyt tutkimukset MM-009 (cut-off 23. heinäkuuta 2008) ja MM-010 (cut-off 2. maaliskuuta 2008)

Päätetapahtuma	Len/deks (N = 353)	Lumelääke/deks (N = 351)	
----------------	-----------------------	-----------------------------	--

Aika tapahtumaan			HR [95 %:n luottamusväli], p-arvo^a
Aika taudin etenemiseen Mediaani [95 %:n luottamusväli], viikkoa	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Etenemisvapaa elinaika Mediaani [95 %:n luottamusväli], viikkoa	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Kokonaiselossaoloaika Mediaani [95 %:n luottamusväli], viikkoa	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Yhden vuoden kokonaiselossaolo- osuus	82 %	75 %	
Vasteosuus			Vetosuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo^b
Kokonaisvasteosuus [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Täydellinen vasteen saaneiden osuus [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

^a Kaksisuuntainen log rank -testi vertaamalla eloonjääntilukuja hoitoryhmien välillä.

^b Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

Follikulaarinen lymfooma

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdessä rituksimabin kanssa arvioitiin verrattuna rituksimabilumelääkehoitoon relapsoituneen/refraktorisen hidaskasvuista non-Hodgkin lymfoomaa, mukaan lukien vaiheen 3 follikulaarista lymfoomaa, sairastavilla potilailla vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Yhteensä 358 potilasta, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli histologisesti vahvistettu marginaalilyvyöhykkeen lymfooma tai 1., 2. tai 3a. asteen follikulaarinen lymfooma (CD20+ virtausytometrialla tai histokemiallisesti) tutkijan tai paikallisen patologin arvioimana, satunnaistettiin suhteessa 1:1. Tutkittavia oli aikaisemmin hoidettu vähintään yhdellä systeemisellä kemoterapialla, immunoterapialla tai kemoimmunoterapialla.

Lenalidomidia annettiin suun kautta 20 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 21 päivän ajan, kun 28 vuorokauden hoitajakset toistettiin 12 hoitajakson ajan tai kunnes toksisuus ei ollut hyväksyttävää. Rituksimabin annos oli 375 mg/m² viikoittain ensimmäisen hoitajakson aikana (päivinä 1, 8, 15 ja 22) ja jokaisen 28 vuorokauden hoitosyklin ensimmäisenä päivänä hoitajaksojen 2–5 aikana. Kaikki rituksimabin annoslaskelmat perustuivat potilaan kehon pinta-alaan (BSA) potilaan todellisen painon perusteella.

Demografiset ja sairauteen liittyvät lähtötilanteen ominaisuudet olivat samanlaiset kahdessa hoitoryhmässä. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata lenalidomidi-rituksimabiyhdistelmän tehoa rituksimabilumelääkeyhdistelmään tutkittavilla, joilla oli relapsoitunut/refraktorinen 1., 2. tai 3a. asteen follikulaarinen lymfooma tai marginaalilyvyöhykkeen lymfooma. Tehon määrittämisen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa, jonka itsenäinen arviointiryhmä arvioi käyttäen vuoden 2007 kansainvälisen työryhmän (International Working Group, IWG) kriteerejä, mutta ilman positroniemissiotomografiaa (PET).

Tutkimuksen toissijainen tavoite oli verrata lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmän turvallisuutta rituksimabin ja lumelääkkeen turvallisuuteen. Muita toissijaisia tavoitteita olivat rituksimabin ja lenalidomidin tehoa rituksimabin ja lumelääkkeen tehoon käyttäen seuraavia tehon parametrejä: kokonaisvaste (ORR), täydellinen vaste (CR) ja vasteen kesto (DoR) IWG 2007:n kriteerien mukaan ilman positroniemissiotomografiaa ja kokonaiselossaoloaika.

Tulokset koko aineistosta, mukaan lukien follikulaarinen lymfooma ja marginaalivyöhykkeen lymfooma, osoittivat, että keskimäärin 28.3^okuukauden seurannan aikana tutkimus saavutti ensisijaisen päätetapahtumansa, etenemisvapaa elinaika, riskisuhteella (HR) (95 % luottamusväli 0,45 (0,33,0,61) p - arvo < 0,0001. Taulukossa 12 on esitetty tehotulokset follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilasjoukossa.

Taulukko 12. Yhteenveto follikulaarisen lymfooman tehotuloksista – Tutkimus CC-5013-NHL-007

	Follikulaarinen lymfooma (N = 295)	
	Lenalidomidi ja rituksimabi (N = 147)	Lumelääke ja rituksimabi (N = 148)
Etenemisvapaa elinaika (PFS) (EMA:n ohjeistus)		
Mediaani PFS ^a (95 % luottamusväli) (kuukausia)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
HR [95 % luottamusväli]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
p-arvo	< 0,0001 ^c	
Objektiivinen vaste^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % luottamusväli ^f	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Täydellinen vaste^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % luottamusväli ^f	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Vasteen kesto^d (mediaani) (kuukausia) 95 % luottamusväli ^a	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
Kokonaiselossaoloaika^{d,e} (OS)		
Kokonaiselossaoloaika 2 vuoden kohdalla %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
HR [95 % luottamusväli]	0,45 (0,22, 0,92) ^b	
Seuranta		
Seurannan mediaanikesto (min, max) (kuukautta)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Riskisuhde ja sen luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisten riskitehtyysmalliin.

^c P-arvo perustuu log-rank testiin.

^d Toissijaiset ja tutkivat päätetapahtumat eivät ole a priori kontrolloituja

^e Keskimäärin 28,6 kuukauden seurannan aikana tutkimuksessa oli 11 kuolemaa ja kontrolliryhmässä 24 kuolemaa.

^f Binomijakauman tarkka luottamusväli.

Follikulaarinen lymfooma potilailla, joilla rituksimabilla ei saada vastetta

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Yhteensä 232 potilasta, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli histologisesti vahvistettu follikulaarinen lymfooma (tai 1., 2. tai 3a. asteen tai marginaalivyöhykkeen lymfooma) tutkijan tai paikallisen patologin arvioimana, otettiin aloitushoitajaksoon, jossa annettiin lenalidomidia ja rituksimabia 12 hoitajakson ajan. Tutkittavat, jotka saavuttivat aloitusjakson aikana täyden vasteen (CR/Cru), osittaisen vasteen (PR) tai tauti pysyi vakaana (SD), satunnaistettiin ylläpitohoitajaksoon. Kaikkien tutkimukseen otettavien piti olla saanut aikaisemmin vähintään yhtä systeemistä lymfoomahoitoa. Toisin kuin tutkimuksessa NHL-007, tutkimuksessa NHL-008 oli potilaita, joilla rituksimabilla ei saatu vastetta (ei vastetta tai relapsi 6 kuukauden kuluessa rituksimabihoidosta, tai kaksoisresistenssi sekä rituksimabille että kemoterapialle).

Hoidon aloitusjakson aikana lenalidomida annettiin suun kautta 20 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 21 päivän ajan, kun 28 vuorokauden hoitajakso toistettiin 12 hoitajakson ajan tai kunnes toksisuus ei ollut hyväksyttävää, tai jos tutkittava poistui tutkimuksesta tai tauti eteni. Rituksimabin annos oli 375 mg/m² viikoittain ensimmäisen hoitajakson aikana (päivinä 1, 8, 15 ja 22) ja kaikkien muiden 28 vuorokauden hoitajaksojen ensimmäisenä päivänä enintään 12 hoitajakson ajan. Kaikki rituksimabin annoslaskelmat perustuivat potilaan kehon pinta-alaan (BSA) potilaan todellisen painon perusteella.

Esitetyt tiedot perustuvat yksihaaraisen aloitushoitajakson välianalyysiin. Tehon määrittäminen perustuu kokonaisvasteeseen paras vaste ensisijaisena päätetapahtumana, käyttäen vuoden 1999 International Working Group Response Criteria (IWGRC) -modifikaatiota. Toissijainen tavoite oli arvioida muita tehon parametrejä, kuten vasteen kestoa (DoR).

Taulukko 13: Yhteenveto kokonaistehotiedoista (Aloitushoitajakso) - Tutkimus CC-5013-NHL-008

	Kaikki tutkittavat			Follikulaarinen lymfooma -tutkittavat		
	Yhteensä N = 187 ^a	Vaste rituksima- biin: Kyllä N = 77	Vaste rituksima- biin: Ei N = 110	Yhteensä N = 148	Vaste rituksima- biin: Kyllä N = 60	Vaste rituksima- biin: Ei N = 88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Vasteen saaneiden lukumäärä	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
Tutkittavat (%) joilla vasteen kesto^b ≥ 6 kuukautta (95 % luottamusväli)^c	93,0 (85,1, 96,8)	90,4 (73,0, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96,0 (74,8, 99,4)	93,5 (81,0, 97,9)
Tutkittavat (%) joilla vasteen kesto^b ≥ 12 kuukautta (95 % luottamusväli)^c	79,1 (67,4, 87,0)	73,3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43,0, 89,8)	81,7 (64,8, 91,0)

CI = luottamusväli

^aTämän tutkimuksen ensianalyysi tehtiin ryhmästä, jossa voitiin arvioida aloitushoidon teho (induction efficacy evaluable, IEE)

^bVasteen kesto on määritelty aikana (kuukausina) aikana ensimmäisestä vasteesta (vähintään osittainen vaste) dokumentoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan, kumpi hyvänsä tapahtuu ensin.

^cTilastot tehty Kaplan-Meierin menetelmällä. 95 % luottamusväli perustuu Greenwoodin kaavaan.

Huomautus: Analyysi tehtiin vain henkilöistä, jotka olivat saavuttaneet vähintään osittaisen vasteen ensimmäisen aloitushoitajakson annoksen jälkeen ja ennen mitään ylläpitohoitajakson hoitoa ja muuta lymfoomahoitoa aloitushoitajakson aikana. Prosenttiluvut perustuvat vasteen saaneiden kokonaismäärään.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Lenalidomidi imeytyy nopeasti suun kautta tyhjän vatsaan otettuna 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-enantiomeerin suhteellinen altistus plasmassa on 56 % ja R-enantiomeerin 44 %.

Runsasrasvaisen ja -kalorisen aterian samanaikainen nauttiminen vähentää imeytymisen määrää terveillä vapaaehtoisilla aikaansaaden pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) noin 20 %:n pienenemisen ja plasman huippupitoisuuden (C_{max}) 50 %:n laskun. Keskeisissä lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta määrittäneissä multipplia myeloomaa koskeneissa rekisteröintitutkimuksissa lääkevalmistetta annosteltiin kuitenkin ruokailusta riippumatta. Lenalidomidi voidaan näin ollen antaa joko ilman ruokailua tai ruokailun yhteydessä.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että suun kautta annetun lenalidomidin imeytymisnopeus on

multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla samankaltainen.

Jakautuminen

(¹⁴C)-lenalidomidin sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä *in vitro*. Keskimääräinen plasman proteiineihin sitoutunut osuus oli 23 % multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla ja 29 % terveillä vapaaehtoisilla.

Lenalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä (< 0,01 % annoksesta), kun sitä on annettu 25 mg/vrk eikä lääkevalmistetta voida todeta terveeseen potilaan siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkeaineen käytön lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

In vitro -tutkimukset osoittavat, ettei lenalidomidi ole seuraavien substraatti: rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP), monilääkeresistenssiproteiiniin (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-asetyyllenalidomidi 1,83 % erittyvästä annoksesta. Lenalidomidin munuaispuhdistuma on suurempaa kuin glomerulaarinen suodattumisnopeus ja se siis erittyy ainakin aktiivisesti jossain määrin.

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

Iäkkäät potilaat

Erityisiä lenalidomidin farmakokinetiikkaa iäkkäillä potilailla arvioivia tutkimuksia ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin on sisällytetty 39–85-vuotiaita potilaita, ja analyysin tulokset osoittavat, ettei ikä vaikuta lenalidomidin puhdistumaan (altistukseen plasmassa). 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 kreatiinipuhdistuma 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 elimistöstä 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 kehon painolla (33–135 kg), sukupuolella, rodulla ja hematologisen syöpäsairauden tyypillä (multipeli myelooma) ole kliinisesti oleellista vaikutusta lenalidomidin puhdistumaan aikuisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrksjöillä > 2000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta enintään 26 viikon ajan annetut 75, 150 ja 300 mg/kg:n vuorokausiannokset johtivat hoitoon liittyvään munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan lisääntymiseen kaikkien kolmen annoksen yhteydessä, merkittävimmin naarailla. Suurimman haitattoman annoksen (no observed adverse effect level, NOAEL) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta enintään 20 viikon ajan annetut 4 ja 6 mg/kg:n vuorokausiannokset saivat 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 enintään yhden vuoden ajan annetut 1 ja 2 mg/kg:n vuorokausiannokset aiheuttivat 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 AUC-vertailujen perusteella suurin piirtein samaa annosta ihmisellä.

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 annoksilla 10 ja 20 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Briljanttisininen FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Lenalidomide Grindeks 5 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Keltainen rautaoksidi (E172)

Lenalidomide Grindeks 10 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Keltainen rautaoksidi (E172)

Briljanttisininen FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Lenalidomide Grindeks 15 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Briljanttisininen FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Lenalidomide Grindeks 20 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Briljanttisininen FCF – FD&C Blue 1 (E133)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Lenalidomide Grindeks 25 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Painomuste

Shellakka (E904)

Propyleeniglykoli (E1520)
Musta rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi (E525)
Väkevä ammoniakkiliuos (E527)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC/Aclar/PVC-läpipainolevyt.

Pakkauskoko: 7 tai 21 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteilyohjeet

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.

Terveystieteiden ammattilaisten ja hoitajien täytyy käyttää kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainopakkausta tai kapselia. Käsiin on sen jälkeen poistettava varovasti ihoaltistuksen estämiseksi, asetettava suljettavaan muoviseen polyeteenipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kätet täytyy sitten pestä perusteellisesti saippualla ja vedellä. Naiset, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, eivät saa käsitellä läpipainopakkausta tai kapselia (ks. kohta 4.4).

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53

Rīga, LV-1057

Latvia

Puh: +371 67083205

Fax: +371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg kapselit, kovat: 38422
Lenalidomide Grindeks 5 mg kapselit, kovat: 38423
Lenalidomide Grindeks 7,5 mg kapselit, kovat: 38424
Lenalidomide Grindeks 10 mg kapselit, kovat: 38426
Lenalidomide Grindeks 15 mg kapselit, kovat: 38427
Lenalidomide Grindeks 20 mg kapselit, kovat: 38428
Lenalidomide Grindeks 25 mg kapselit, kovat: 38429

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. joulukuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 5 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 7,5 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 10 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 15 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 20 mg hårda kapslar
Lenalidomide Grindeks 25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 2,5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

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

Lenalidomide Grindeks 5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 39 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 7,5 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 59 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Grindeks 10 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid, motsvarande 10 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 79 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Grindeks 15 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 15 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 118 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Grindeks 20 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 20 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 157 mg laktos (som vattenfri laktos).

Lenalidomide Grindeks 25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller lenalidomidammoniumklorid motsvarande 25 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 197 mg laktos (som vattenfri laktos). För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg hårda kapslar
Ljusgröna/vita kapslar, storlek 4, 14,3 mm, märkta "L2.5" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 5 mg hårda kapslar
Vita kapslar, storlek 4, 14,3 mm, märkta "L5" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg hårda kapslar
Ljusa/vita kapslar, storlek 3, 15,9 mm, märkta "L7.5" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 10 mg hårda kapslar
Ljusgröna/ljusa kapslar, storlek 2, 18,0 mm, märkta "L10" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 15 mg hårda kapslar
Blå/vita kapslar, storlek 1, 19,4 mm, märkta "L15" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 20 mg hårda kapslar
Ljusgröna/blå kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "L20" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

Lenalidomide Grindeks 25 mg hårda kapslar
Vita kapslar, storlek 0, 21,7 mm, märkta "L25" innehållande vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

Follikulärt lymfom

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen med Lenalidomide Grindeks 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, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 eller neutropeni som

bedöms vara relaterad till lenalidomid.

- Vid neutropeni ska användning av tillväxtfaktorer övervägas i behandlingen av patienten.
- Om det har gått mindre än 12 timmar sedan patienten har glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten, kan patienten ta dosen. Om det har gått mer än 12 timmar sedan patienten glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten, får patienten inte ta dosen utan ska ta nästa dos vid normal tidpunkt följande dag.

Dosering

Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

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

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

Rekommenderad dos

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

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

- *Dosminskningssteg*

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

^a Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra

- *Trombocytopeni*

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

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

- *Absolut neutrofilantal (ANC) - neutropeni*

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

För varje efterföljande minskning under $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå, en gång dagligen.

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

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

- Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason följt av lenalidomid och dexametason tills sjukdomsprogression hos patienter som inte är lämpliga för transplantation

Initial behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

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

Den rekommenderade startdosen är lenalidomid 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1–14 i varje 21-dagarscykel i kombination med bortezomib och dexametason. Bortezomib ska administreras genom subkutan injektion (1,3 mg/m² kroppsytta) två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagarscykel. För ytterligare information om dos, schema och dosjusteringar för läkemedel som administreras samtidigt med lenalidomid, se avsnitt 5.1 och motsvarande produktresumé.

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

Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression

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

- *Dosminskningssteg*

	Lenalidomid ^a
Startdos	25 mg
Dosnivå -1	20 mg
Dosnivå -2	15 mg
Dosnivå -3	10 mg
Dosnivå -4	5 mg
Dosnivå -5	2,5 mg

^a Dosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

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

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

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

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

Rekommenderad dos

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

- Dosminskningssteg

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Först minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt 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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Återuppta lenalomid på nästa lägre dosnivå en gång dagligen.

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

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

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

Rekommenderad dos

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

- *Dose reduction steps*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

Behandling med lenalidomid får inte påbörjas vid ANC < 1,0 x 10⁹/l och/eller trombocytal på < 75 x 10⁹/l eller, beroende på benmärgsinfiltration av plasmaceller, trombocytal på < 30 x 10⁹/l.

Rekommenderad dos

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

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

- Dosminskningssteg

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

- Trombocytopeni

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Först minskar till < 30 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgår till ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Återuppta lenalidomid på dosnivå -1
För varje efterföljande minskning under 30 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandling
Återgå till ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Återuppta lenalomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3) en gång dagligen. Dosera inte mindre än 5 mg en gång dagligen.

- Absolut neutofiltantal (ANC) - neutropeni

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

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

Folikulärt lymfom (FL)

Behandling med lenalidomid får inte inledas om ANC är < 1 x 10⁹/l och/eller trombocyttallet är < 50 x 10⁹/l såvida detta inte är sekundärt till lymfominfiltration i benmärgen.

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 20 mg oralt en gång dagligen dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 behandlingscykler. Den rekommenderade startdosen för rituximab är 375 mg/m² intravenöst (i.v.) en gång i veckan i cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och dag 1 i varje 28-dagarscykel från cykel 2 till och med cykel 5.

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

När trombocyter	Rekommenderad åtgärd
Minskar till < 50 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Återuppta på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 50 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Återuppta på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

- *Absolute neutrophil count (ANC) - neutropenia*

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
Minskar till < 1,0 x 10 ⁹ /l i minst 7 dagar eller Minskar till < 1,0 x 10 ⁹ /l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller Minskar till < 0,5 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under 1 x 10 ⁹ /l i minst sju dagar eller minskning till < 1 x 10 ⁹ /l med åtföljande feber (kroppstemperatur ≥ 38,5 °C) eller minskning till < 0,5 x 10 ⁹ /l	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

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

Follicular lymphoma (FL)

Tumörlyssyndrom (TLS)

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

Behandling med lenalidomid kan fortsätta (med samma dos) hos patienter med TLS grundat på laboratorieanalys eller klinisk TLS av grad 1 eller, om läkaren så bedömer lämpligt, kan dosen minskas med ett steg och behandlingen med lenalidomid fortsätta. Riklig intravenös vätsketillförsel

och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärdena har normaliserats. Rasburikas kan behöva sättas in för att minska hyperurikemi. Eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren.

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

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

Behandling med lenalidomid kan efter läkarens bedömning fortsätta hos patienter med tumour flare reaction (TFR) av grad 1 eller 2 utan avbrott eller justering. Om läkaren bedömer det som lämpligt kan behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), kortikosteroider med korttidseffekt och/eller narkotiska analgetika administreras. Hos patienter med TFR av grad 3 eller 4 ska behandlingen med lenalidomid tillfälligt avbrytas och NSAID, kortikosteroider och/eller narkotiska analgetika sättas in. När TFR minskat till \leq grad 1 återupptas lenalidomidbehandlingen med samma dos under resten av cykeln. Patienterna kan behandlas för symtom enligt vägledningen för behandling av TFR av grad 1 och 2 (se avsnitt 4.4).

Alla indikationer

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

Man bör överväga att avbryta eller sätta ut lenalidomid vid hudutslag av grad 2 eller 3. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, hudutslag av grad 4, exfoliativt eller bullöst hudutslag eller om man misstänker Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) eller

läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och ska inte återupptas efter utsättning till följd av dessa reaktioner.

Särskilda populationer

- Pediatrik population

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

- Äldre

Nuvarande 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 iaktas i valet av dos och det är tillrådligt att kontrollera njurfunktionen.

Nydiagnostiserat multipelt myelom: patienter som inte är lämpade för transplantation

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

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

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

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

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

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

Follikulärt lymfom

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

- Patienter med nedsatt njurfunktion

Lenalidomid utsöndras primärt via njurarna; patienter med högre grad av nedsatt njurfunktion kan ha nedsatt tolerans för läkemedlet (se avsnitt 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 eller follikulärt lymfom, myelodysplastiskt syndrom, mantelcellslymfom eller follikulärt lymfom.

Vid start av behandling och under hela behandlingen av patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med kronisk njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) rekommenderas följande dosjusteringar.

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

Multipelt myelom

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

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

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

Follikulärt lymfom

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering
	(dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler)

Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg en gång dagligen ^{1,2}
Gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, ej dialyskrävande)	Inga data finns tillgängliga ³
Kronisk njursvikt (ESRD, <i>End Stage Renal Disease</i>) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, dialyskrävande)	Inga data finns tillgängliga ³

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

² Till patienter som med en startdos om 10 mg vid dosminskning för att hantera neutropeni eller trombocytopeni av grad 3 eller 4 eller annan toxicitet av grad 3 eller 4. Vid toxicitet bedömd att ha samband med lenalidomid ska dosen inte understiga 5 mg varannan dag.

³ Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller ESRD exkluderades från studien.

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

- Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning

Lenalidomid Grindeks 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 deformerar när man tar ut den ur blisterkartan ska man endast trycka på ena änden av kapseln.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Graviditetsvarning

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

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

Kriterier för infertila kvinnor

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

- Ålder ≥ 50 år och naturligt amenorroisk i ≥ 1 år (amenorrhé 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 Lenalidomide Grindeks eller strax efter det att han slutat att ta Lenalidomide Grindeks, ska han informera sin behandlande läkare omedelbart och att det rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialist inom eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

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

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

Preventivmetoder

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

graviditetsprevention kan inledas.

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

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

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

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

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

Graviditetstest

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

Före inledning av behandling

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

Uppföljning och behandlingens slut

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

Ytterligare försiktighetsmått

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

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

Hälsö- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistret eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistret

eller kapseln (se avsnitt 6.6).

Utbildningsmaterial, förskrivnings- och dispenseringsrestriktioner

För att hjälpa patienter att undvika att foster exponeras för lenalidomid, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal för att förstärka varningarna om lenalidomids förväntade teratogenicitet, för att tillhandahålla råd om preventivmetoder innan behandling sätts in och för att ge vägledning om behovet av graviditetstester. Förskrivaren måste informera manliga och kvinnliga patienter om den förväntade teratogena risken och de strikta preventivmetoder som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig patientutbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg i enlighet med det nationella införda patientkortssystemet. Ett nationellt kontrollerat distributionssystem har införts i samarbete med varje nationell tillsynsmyndighet. Det kontrollerade distributionssystemet innefattar användningen av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller dispenseringskontroller, och insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat. Recept till fertila kvinnor får gälla för behandling underhögst 4 veckor i enlighet med doseringsregimerna för de godkända indikationerna (se avsnitt 4.2) och recept till alla övriga patienter får gälla för behandling under högst 12 veckor.

Andra varningar och försiktighetsmått

Hjärtinfarkt

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

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

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

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

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

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

överstiger 12 g/dl.

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

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

Pulmonell hypertension

Fall av pulmonell hypertension, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid. Patienter ska utvärderas för tecken och symtom på underliggande kardiopulmonell sjukdom före insättning av och under behandling med lenalidomid.

Neutropeni och trombocytopeni

Neutropeni och trombocytopeni tillhör de viktigaste dosbegränsande toxiciteterna i samband med lenalidomidbehandling. För övervakning av cypopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen, varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Hos patienter med follikulärt lymfom ska övervakning ske varje vecka under de första 3 veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till och med 4, och därefter i början av varje cykel. Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2). Vid neutropeni ska läkaren beakta användningen av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber.

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

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

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

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

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

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

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

Neutropeni av grad 4 observerades i lägre frekvens i lenalidomidarmen i kombination med bortezomib och dexametason (RVd) jämfört med Rd-jämförelsearmen (2,7 % jämfört med 5,9 %) i SWOG S0777studien. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i RVd-armen och Rd-armen (0,0 % jämfört med 0,4 %). Patienterna ska uppmanas att genast rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

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

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

Neutropeni av grad 4 observerades i mindre utsträckning i lenalidomidarmarna i kombination med dexametason än i referensarmen (8,5 % för patienter i Rd-armen [kontinuerlig behandling] och Rd18armen [behandling i 18 fyraveckorscykler] jämfört med 15 % i melfalan/prednison/talidomidarmen, se avsnitt 4.8). Episoderna av febril neutropeni av grad 4 var konsekventa med jämförelsearmen (0,6 % för lenalidomid-/dexametasonbehandlade patienter i Rd-armen och Rd18-armen jämfört med 0,7 % i melfalan/prednison/talidomidarmen, se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

- Follikulärt lymfom

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

Sköldkörtelrubbingar

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

Perifer neuropati

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

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

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

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. Fall av TLS och reaktion med smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR, ”tumour flare reaction”), inklusive dödsfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). De patienter som löper risk att utveckla TLS och TFR är de med stor tumörbörda före behandlingen. Försiktighet ska iakttas när lenalidomid introduceras hos dessa patienter. Dessa patienter ska övervakas noga, särskilt under den första cykeln eller vid dosökning, och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

- Follikulärt lymfom

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

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

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Fall av allergiska reaktioner inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra kutana reaktioner, däribland SJS, TEN och DRESS, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid (se avsnitt 4.8). Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, exfoliativt eller bullöst hudutslag, eller om SJS, TEN eller DRESS misstänks, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll i, eller utsättning av behandlingen med

lenalidomid ska övervägas vid andra typer av hudreaktioner beroende på deras svårighetsgrad. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter med anamnes på svåra utslag i samband med talidomidbehandling ska inte behandlas med lenalidomid.

Nya primära maligniteter

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

I kliniska prövningar på patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom (MDS) som inte var lämpade för transplantation observerades en 4,9-faldig ökning av incidensen av hematologiska SPM (fall av AML

[akut myeloisk leukemi], MDS [myelodysplastiskt syndrom]) hos patienter som fick lenalidomid i kombination med melfalan och prednison till progression (1,75 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison (0,36 per 100 personår).

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

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

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

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

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

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

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

Nya primära maligniteter vid follikulärt lymfom

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

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

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

Leversjukdomar

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

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

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

Infektion med eller utan neutropeni

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

Viral reaktivering

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

Utredningen av PML ska baseras på neurologisk undersökning, magnetresonanstomografi av hjärnan, samt analys av cerebrospinalvätskan avseende DNA från JC-virus (JCV) genom polymeraskedjereaktion (PCR) eller hjärnbiopsi med test avseende JCV. En negativ JCV PCR utesluter inte PML. Ytterligare uppföljning och utvärdering kan vara motiverad om ingen alternativ diagnos kan ställas.

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

Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

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

Katarakt

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

Laktosintolerans

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Orala preventivmedel

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

Warfarin

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

Digoxin

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

Statiner

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

Dexametason

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Kvinnor i fertil ålder / Preventivmetoder för kvinnor och män

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod. Om en kvinna som behandlas med lenalidomid blir gravid, måste behandlingen stoppas och patienten remitteras till en läkare med specialkunskaper eller erfarenheter av teratologi för utvärdering och rådgivning. Om en partner till en

manlig patient som tar lenalidomid blir gravid, rekommenderas det att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare med specialkunskaper eller erfarenheter av teratologi för utvärdering och rådgivning.

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

%), gastroenterit (22,5 %) och pyrexia (20,5 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 mer frekvent (≥ 5 %) med melfalan, prednison och lenalidomid följt av underhållsbehandling med lenalidomid (MPR+R) eller melfalan, prednison och lenalidomid följt av placebo (MPR+p) än med melfalan, prednison och placebo följt av placebo (MPp+p) var:

- Febril neutropeni (6,0 %)
- Anemi (5,3 %)

De biverkningar som observerades oftare med MPR+R eller MPR+p än med MPp+p var: neutropeni (83,3 %), anemi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni (38,8 %), förstoppning (34,0 %), diarré (33,3 %), hudutslag (28,9 %), pyrexia (27,0 %), perifert ödem (25,0 %), hosta (24,0 %), minskad aptit (23,7 %) och asteni (22,0 %).

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

I två placebokontrollerade fas 3-studier exponerades 353 patienter med multipelt myelom för kombinationen lenalidomid/dexametason och 351 för kombinationen placebo/dexametason.

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

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

Allvarliga biverkningar innefattar:

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

De oftast observerade biverkningarna vilka uppkom mer frekvent i lenalidomidgrupperna jämfört med kontrollarmen i fas 3-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelkramper (16,7 %).

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. Dessutom har biverkningar från en stödjande studie, MCL-001, inkluderats i tabell 4.

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

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

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

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

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

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

Follikulärt lymfom

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

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

- febril neutropeni (2,7 %)
- lungemboli (2,7 %)
- pneumoni (2,7 %)

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

Tabell över biverkningar

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

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

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid MM

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

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

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{◊,a}, övre luftvägsinfektion, neutropen infektion, bronkit[◊], influensa[◊], gastroenterit[◊], sinuit, nasofaryngit, rinit</p> <p><u>Vanliga</u> Infektion[◊], urinvägsinfektion^{◊,*}, nedre luftvägsinfektion, lunginfektion[◊]</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{◊,a}, neutropen infektion</p> <p><u>Vanliga</u> Sepsis^{◊,b}, bakteriemi, lunginfektion[◊], bakteriell nedre luftvägsinfektion, bronkit[◊], influensa[◊], gastroenterit[◊], herpes zoster[◊], infektion[◊]</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)	<p><u>Vanliga</u> Myelodysplastiskt syndrom^{◊,*}</p>	
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^◊}, febril neutropeni^{^◊}, trombocytopeni^{^◊}, anemi, leukopeni[◊], lymfopeni</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^◊}, febril neutropeni^{^◊}, trombocytopeni^{^◊}, anemi, leukopeni[◊], lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Pancytopeni[◊]</p>

Organsystem/Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/ frekvens
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi	<u>Vanliga</u> Hypokalemi, dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Parestesi <u>Vanliga</u> Perifer neuropati ^c	<u>Vanliga</u> Huvudvärk
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Lungemboli ^{o,*}	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos ^{o,d}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Hosta <u>Vanliga</u> Dyspné ^o , rinorré	<u>Vanliga</u> Dyspné ^o
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 PT:n: bronkopneumoni, lobär pneumoni, Pneumocystis jirovecii pneumoni, pneumoni, Klebsiella pneumoniae, legionellapneumoni, mykoplasmapneumoni, pneumokockpneumoni, streptokockpneumoni, virusorsakad pneumoni, lungsjukdom, pneumonit

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

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

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

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

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

Tabell 2. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier hos patienter med multipelt myelom

och som behandlats med lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason, dexametason eller melfalan och prednison

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{0,00}, övre luftvägsinfektion⁰, bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)⁰, nasofaryngit, faryngit, bronkit⁰, rinit</p> <p><u>Vanliga</u> Sepsis^{0,00}, lunginfektion⁰⁰, urinvägsinfektion⁰⁰, sinuit⁰</p>	<p><u>Vanliga</u> Pneumoni^{0,00}, bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)⁰, cellulit⁰, sepsis^{0,00}, lunginfektion⁰⁰, bronkit⁰, luftvägsinfektion⁰⁰, urinvägsinfektion⁰⁰, infektiös enterokolit</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	<p><u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom^{^0}, skivepitelcancer^{^0,*}</p>	<p><u>Vanliga</u> Akut myeloisk leukemi⁰, myelodysplastiskt syndrom⁰, skivepitelcancer i huden^{^0,**}</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp⁰, basalcellskarcinom^{^0}, tumörlyssyndrom</p>
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^0,00}, trombocytopeni^{^0,00}, anemi⁰, blödningsrubbnings[^], leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{^0}, pancytopeni⁰</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^0,00}, trombocytopeni^{^0,00}, anemi⁰, leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{^0}, pancytopeni⁰, hemolytisk anemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation, koagulopati</p>
Immunsystemet	<p><u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet[^]</p>	
Endokrina systemet	<p><u>Vanliga</u> Hypotyroidism</p>	
Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi^{0,00}, hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi⁰, hyponatremi⁰, dehydrering⁰⁰, minskad aptit, viktninskning</p> <p><u>Vanliga</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalcemi⁺</p>	<p><u>Vanliga</u> Hypokalemi^{0,00}, hyperglykemi, hypokalcemi⁰, diabetes mellitus⁰, hypofosfatemi, hyponatremi⁰, hyperurikemi, gikt, dehydrering⁰⁰, nedsatt aptit⁰⁰, viktninskning</p>
Psykiska störningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Depression, sömnlöshet</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido</p>	<p><u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet</p>

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati[∞], parestesi, yrsel[∞], tremor, dysgeusi, huvudvärk</p> <p><u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans, synkope[∞], neuralgi, dysestesi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati[∞]</p> <p><u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse[∞], yrsel[∞], synkope[∞], neuralgi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning[^], transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi</p>
Ögon	<p><u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn</p> <p><u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa</p>	<p><u>Vanliga</u> Katarakt</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Blindhet</p>
Öron och balansorgan	<p><u>Vanliga</u> Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus</p>	
Hjärtat	<p><u>Vanliga</u> Förmaksflimmer^{∞,∞}, bradykardi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole</p>	<p><u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut)^{^,∞}, förmaksflimmer^{∞,∞}, kronisk hjärtsvikt[∞], takykardi, hjärtsvikt^{∞,∞}, myokardischemi[∞]</p>
Blodkärl	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^{^,∞,∞}, hypotoni[∞]</p> <p><u>Vanliga</u> Hypertoni, ekkymos[^]</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^{^,∞,∞}</p> <p><u>Vanliga</u> Vaskulit, hypotoni[∞], hypertoni</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ischemi, perifer ischemi, intrakraniell venös sinustrombos</p>
Andningsvägar, bröstorg oc hmediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Dyspné^{∞,∞}, näsblod[^], hosta</p> <p><u>Vanlig a</u> Dysfoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Andnöd[∞], dyspné^{∞,∞}, pleuritsmärta[∞], hypoxi[∞]</p>

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré^{◊,◊◊}, förstoppning[◊], buksmärta[◊], illamående, kräkning^{◊◊}, dyspepsi, muntorrhet, stomatit</p> <p><u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)^{^◊◊}, dysfagi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Kolit, blindtarmsinflammation</p>	<p><u>Vanliga</u> Blödning i mag-tarmkanalen^{^◊,◊◊}, obstruktion i tunntarmen^{◊◊}, diarré^{◊◊}, förstoppning[◊], buksmärta^{◊◊}, illamående, kräkning^{◊◊}</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT</p> <p><u>Vanliga</u> Hepatocellulär skada^{◊◊}, onormala leverfunktionsvärden[◊], hyperbilirubinemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt[^]</p>	<p><u>Vanliga</u> Gallstas[◊], levertoxicitet, hepatocellulär skada^{◊◊}, förhöjt ALAT, onormala leverfunktionsvärden[◊]</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt[^]</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag^{◊◊}, klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom^{◊◊}, missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag^{◊◊}</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom^{◊◊}</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelsvaghet^{◊◊}, muskelkramp, skelettsmärter[◊], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{◊,◊◊}), smärta i extremitet, myalgi, artralgi[◊]</p> <p><u>Vanliga</u> Ledsvullnad</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet^{◊◊}, skelettsmärter[◊], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{◊,◊◊})</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad</p>

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
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), pyrex^{◊,◊◊}, asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrex^{◊,◊◊}, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet)</p> <p><u>Vanliga</u> Bröstmärta^{◊,◊◊}, letargi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{◊,◊◊}</p> <p><u>Vanliga</u> Perifert ödem, pyrex^{◊,◊◊}, asteni</p>
Undersökningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet</p> <p><u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein</p>	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p><u>Vanliga</u> Fall, kontusion[^]</p>	

^{◊◊}Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar hos patienter med NDMM som hade fått lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

[^]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 behandlas med lenalidomid#

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag, torr hud, pruritus	<u>Vanliga</u> Hudutslag, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, muskuloskeletala smärta (inklusive ryggsmärta [◊] och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärter [◊]
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◊]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletala smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

[^]Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

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

[†]Förändrad sinnesstämning rapporterades som en vanlig allvarlig biverkning i fas 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 och 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 med $\geq 5,0$ % av patienterna i lenalidomid och minst 2,0 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 med 1 % av patienterna i lenalidomid och minst 1 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
 - Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar med 1 % av patienterna i lenalidomid och minst 1 % differens i proportion mellan lenalidomid och placebo
- Fas 2-studien av myelodysplastiskt syndrom
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar med ≥ 5 % av lenalidomidbehandlade patienter
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna
 - Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◊] , nasofaryngit, pneumoni [◊] <u>Vanliga</u> Sinuit	<u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◊] , pneumoni [◊]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> TFR	<u>Vanliga</u> TFR, skivepitelcancer i huden ^{^◊} , 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 / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag (inklusive allergisk dermatit), pruritus <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggsmärtor <u>Vanliga</u> Artralgi, extremitetssmärta, muskelsvaghet [◊]	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor, muskelsvaghet [◊] , artralgi, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◊]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	<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 Beskrivning av särskilda biverkningar

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

Algoritm som användes för mantelcellslymfom:

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

Sammanfattning i tabellform för kombinationsterapi vid FL

Följande tabell är sammanställd från data som samlats in under huvudstudierna (NHL-007 och NHL-008NDMM) där man använde lenalidomid i kombination med rituximab till patienter med follikulärt lymfom.

Tabell 5. Biverkningar som rapporterats i kliniska studier hos patienter med follikulärt lymfom, som behandlas med lenalidomid

Organsystem Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Övre luftvägsinfektion <u>Vanliga</u> Pneumoni [◊] , influensa, bronkit, sinusit, urinvägsinfektion	<u>Vanliga</u> Pneumoni [◊] , sepsis [◊] , lunginfektion, bronkit, gastroenterit, sinuit, urinvägsinfektion, cellulit [◊]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)	<u>Mycket vanliga</u> TFR [^] <u>Vanliga</u> Skivepitelcancer i huden ^{◊, ^+}	<u>Vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{^, ◊}
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^, ◊} , anaemi [◊] trombocytopeni [^] , leukopeni ^{**} lymfopeni ^{***}	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{^, ◊} <u>Vanliga</u> Anemi [◊] , trombocytopeni [^] , Febril neutropeni [◊] , pancytopeni, leukopeni ^{**} , lymfopeni ^{***}
Metabolism och nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit, hypokalemi <u>Vanliga</u> Hypofosfatemi, dehydrering	<u>Vanliga</u> Dehydrering [◊] , hyperkalcemi [◊] , hypokalemi, hypofosfataemi, hyperurikemi
Psyksiska störningar	<u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk, yrsel <u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati, dysgeusi	<u>Vanliga</u> Synkope
Hjärtat	<u>Mindre vanliga</u> Arytmi [◊]	
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypotension	<u>Vanliga</u> Lungemboli ^{^, ◊} , hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné [◊] , hosta <u>Vanliga</u> Oropharyngeal pain, Dysphonia	<u>Vanliga</u> Dyspné [◊]

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Buksmärta [◇] , diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, dyspepsi <u>Vanliga</u> Övre buksmärta, stomatit,	<u>Vanliga</u> Buksmärta [◇] , diarré, förstoppning, stomatit
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag*, klåda <u>Vanliga</u> Torr hud, nattliga svettningar, erytem	<u>Vanliga</u> Hudutslag*, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggvärk, artralgi <u>Vanliga</u> Smärta i extremiteter, muskelsvaghet, muskuloskeletala smärta, myalgi, nacksmärta	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, nacksmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Akut njurskada [◇]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Pyrexia, trötthet, asteni, perifert ödem <u>Vanliga</u> Sjukdomskänsla, frossbrytningar	<u>Common</u> Trötthet, asteni
Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alaninaminotransferas <u>Vanliga</u> Viktminskning, förhöjt blodbilirubin	

[^] se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

Algoritm som användes för follikulärt lymfom:

Kontrollerad – fas -prövning:

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

FL, enarmad fas 3-studie:

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

[◇] Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av follikulärt lymfom

⁺⁺ Gäller endast allvarliga biverkningar

- * Hudutslag omfattar de godkända termerna utslag och makulopapulöst utslag
 ** Leukopeni omfattar de godkända termerna leukopeni och minskat antal vita blodkroppar
 *** Lymfopeni omfattar de godkända termerna lymfopeni och minskat antal lymfocyter

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

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

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/Frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
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>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion [^] <u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade organ	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreooidism	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> Pulmonell hypertension	<u>Sällsynta</u> Pulmonell hypertension <u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumonit
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, nälvs- och tjocktarmsperforation) [^]
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt [^] , toxisk hepatit [^] , cytolytisk hepatit [^] , kolestatisk hepatit [^] , blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit [^]	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt [^] , toxisk hepatit [^]
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> Stevens-Johnsons syndrom [^] , toxisk epidermal nekrolys [^]

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/Frekvens
		Ingen känd frekvens Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [^]

[^]se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

Teratogenicitet

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

Neutropeni och trombocytopeni

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

Lenalidomid underhållsbehandling efter ASCT förknippas med en högre frekvens för neutropeni av grad 4 jämfört med placebo underhållsbehandling (32,1 % jämfört med 26,7 % [16,1 % jämfört med 1,8 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 16,4 % jämfört med 0,7 % i IFM 2005-02). Behandlingsrelaterade biverkningar av neutropeni som ledde till behandlingsavbrott med lenalidomid rapporterades hos 2,2 % av patienterna i CALGB 100104 respektive 2,4 % av patienterna i IFM 2005-02. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i armarna med lenalidomid underhållsbehandling jämfört med armarna med placebo underhållsbehandling i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att underhållsbehandling sattes in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % i IFM 2005-02).

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

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

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

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

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

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

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

med MPT (11.1 %).

- 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 % av patienterna i kontrollarmen.

- Patienter med follikulärt lymfom

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

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

Venös tromboembolism

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

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

Hjärtinfarkt

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

Blödningsrubbningar

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

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Fall av allergiska reaktioner inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra kutana reaktioner, däribland SJS, TEN och DRESS/hypersensibilitet har rapporterats vid användning av lenalidomid. En möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte behandlas med 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 dexametason jämfört med talidomid i kombination med melfalan och prednison.

- Myelodysplastiska syndrom

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

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

Leversjukdomar

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

Rabdomyolys

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

Sköldkörtelrubbningar

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

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

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

I studie NHL-007 rapporterades TFR hos 19/146 patienter (13,0 %) i lenalidomid/rituximabarmen och hos 1/148 patienter (0,7 %) i placebo/rituximabarmen. De flesta fallen av TFR (18 av 19) i lenalidomid/rituximabarmen inträffade under de två första behandlingscyklerna. En patient med FL i lenalidomid/rituximabarmen fick en TFR-biverkning av grad 3 medan ingen patient i placebo/rituximabarmen fick en sådan biverkning. I studie NHL-008 fick 7/177 patienter med FL (4,0 %) TFR (3 fall av grad 1 och 4 fall av grad 2); 1 fall bedömdes som allvarligt. I studie NHL-007 rapporterades TLS hos 2 patienter med FL (1,4 %) i lenalidomid/rituximabarmen och inte hos någon patient med FL i placebo/rituximabarmen; inget av fallen var av grad 3 eller 4. I studie NHL-008 fick 1 patient med FL (0,6 %) TLS. Detta enda fall bedömdes som en allvarlig biverkning av grad 3. Ingen patient i studie NHL-007 behövde avbryta behandlingen med lenalidomid/rituximab på grund av TFR eller TLS.

Rubbningar i magtarmkanalen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Lenalidomid binder direkt till cereblon, en komponent i ett cullin-ring-E3ubikvitinligasenzymkomplex som innefattar DNA-skadebindande protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4 och *regulator of cullins 1* (Roc1). I hematopoetiska celler rekryterar lenalidomid som binder till cereblon substratproteinerna Aiolos och Ikaros, lymfoida transkriptionsfaktorer, vilket leder till att de ubikvitineras och därefter bryts ner, vilket resulterar i direkt cytotoxiska och immunmodulerande effekter.

Lenalidomid hämmar specifikt proliferationen och förstärker apoptosen hos vissa hematopoetiska tumörceller (inklusive MM-plasmatumörceller, tumörceller från follikulärt lymfom och tumörceller med deletioner i kromosom 5), förstärker T- och NK-celledierad immunitet och ökar antalet NK T-celler.

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

Lenalidomids verkningsmekanism omfattar även ytterligare aktiviteter såsom anti-angiogena och proerytropoetiska egenskaper. Lenalidomid hämmar angiogenesen genom att blockera migration och adhesion av endotelceller och bildandet av mikrokärl, förstärker CD34+ hematopoetiska stamcellers produktion av fetalt hemoglobin samt hämmar monocyternas produktion av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. TNF- α och IL-6).

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för lenalidomid har utvärderats i sex fas 3-studier av nydiagnostiserat multipelt myelom, två fas 3-studier av recidiverande refraktärt multipelt myelom samt en fas 3- och en fas 3b-studie i iNHL, enligt beskrivningen nedan.

Nydiagnostiserat multipelt myelom

- Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som har genomgått ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

Studien avblindades efter rekommendationer av dataövervakningskommittén efter att tröskelvärdet för en förplanerad 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 % CI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Medianvärdet för total PFS var 33,9 månader (95 % CI NE, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 19,0 månader (95 % CI 16,2, 25,6) i placeboarmen.

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

Resultaten av studien, med cut-off datum 1 februari 2016, är presenterade i tabell 7.

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Undersökaruppskattad PFS		
Median ^a PFS-tid, månader (95 % CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d	0,61 (0,48; 0,76); $< 0,001$	
PFS2^e		
Mediana PFS-tid, månader (95 % CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d	0,61 (0,48, 0,78): $< 0,001$	
Total överlevnad		
Median ^a OS-tid, månader (95 % CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8-år överlevnadsfrekvens, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d	0,61 (0,46; 0,81); $< 0,001$	
Uppföljning		
Median ^f (min, max), månader: alla överlevande patienter	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

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

^f Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytpunkt: 17 dec 2009 och 1 feb 2016

IFM 2005-02

Patienter i åldern < 65 år vid diagnos som hade genomgått ASCT och hade uppnått minst ett stabilt sjukdomssvar vid tiden för hematologiskt tillfrisknande var lämpade. Patienter randomiserades 1:1 till att få antingen lenalidomid eller placebo underhållsbehandling (10 mg en gång dagligen på dag 1–28 av upprepade 28-dagarscykler höjd upp till 15 mg en gång dagligen efter 3 månader i frånvaro av dosbegränsande toxicitet) efter 2 förenade lenalidomidbehandlingskuror (25 mg/dag, dag 1–21 av en 28-dagarscykel). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

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

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

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

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

Uppdaterad PFS, med brytdatum 1 februari 2016 (96,7 månaders uppföljning) fortsätter att visa en PFS-fördel: HR = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68; $p < 0,001$). Medianvärdet för total PFS var 44,4 månader (39,6, 52,0) i lenalidomidarmen jämfört med 23,8 månader (95 % CI 21,2, 27,3) i placeboarmen. För PFS2 var den observerade HR 0,80 (95 % CI 0,66, 0,98; $p = 0,026$) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total PFS2 var 69,9 månader (95 % CI 58,1, 80,0) i lenalidomidarmen jämfört med 58,4 månader (95 % CI 51,1, 65,0) i placeboarmen. För OS var den observerade HR 0,90 (95 % CI 0,72, 1,13; $p = 0,355$) för lenalidomid jämfört med placebo. Medianvärdet för total överlevnadstid var 105,9 månader (95 % CI 88,8, NE) i lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % CI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

Patienter i armen med lenalidomid, bortezomib och dexametason (RVd) fick lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1–14, intravenöst administrerat bortezomib 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 och 11, och dexametason 20 mg/oralt dagligen på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i upprepade 21-dagarscykler under upp till åtta 21-dagarscykler (24 veckor). Patienterna i lenalidomid- och dexametasonarmen (Rd) fick lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1–21 och dexametason 40 mg/ oralt dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler under upp till sex 28-dagarscykler (24 veckor). Patienter i båda armarna tog fortsatt: lenalidomid 25 mg/oralt dagligen på dag 1–21 och dexametason 40 mg/ oralt dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression.

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

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

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

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

	Initialbehandling	
	RVd (3-veckorscykler x 8) (N = 263)	Rd (4-veckorscykler x 6) (N = 260)
IRAC-bedömd PFS (månader)		
Median ^a PFS-tid, månader (95 % CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Total överlevnad (månader)		
Median ^a OS-tid, månader (95 % CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Svar – n (%)		
Totala svar (ORR): CR, VGPR, eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Uppföljning (månader)		
Median ^e (min, max): alla patienter	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = konfidensintervall; HR = riskkvot (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = inte bedömbart; OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad.

^a Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

^b Tvåsidigt 95 % CI runt mediantiden.

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

^d p-värdet baseras på ostratifierat logrankningstest.

^e Medianuppföljning beräknades från randomiseringsdatumet.

Databrytdatum = 1 dec 2016.

Uppdaterade OS-resultat, med databrytpunkt den 1 maj 2018 (84,2 månaders medianuppföljning för överlevande patienter) fortsatte att uppvisa en OS-nytta med fördel för RVd: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Andelen patienter som lever efter 7 år var 54,7 % i RVd-armen jämfört med 44,7 % i Rd-armen.

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

Säkerhet och effekt för lenalidomid utvärderades i en fas 3, multicenter, randomiserad, öppen 3-armsstudie (MM-020) av patienter som var minst 65 år gamla, eller, om yngre än 65 år, inte var kandidater för stamcellstransplantation eftersom de tackade nej till att genomgå stamcellstransplantation eller också var stamcellstransplantation inte tillgängligt för patienten av kostnadsskäl eller andra skäl. I studien (MM-020) jämfördes lenalidomid och dexametason (Rd) givet med 2 olika 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 kontra > 75 år), stadium (ISS-stadium I och II kontra stadium III) och land.

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

Det primära effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS). Totalt rekryterades 1 623 patienter till studien, av vilka 535 patienter randomiserades till Rd, 541 patienter randomiserades

till Rd18 och 547 patienter randomiserades till MPT. Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karakteristika vid baslinjen var väl balanserade i alla tre armarna. I allmänhet hade patienterna sjukdom i ett avancerat stadium: av den totala studiepopulationen hade 41 % ISS-stadium III, 9 % hade svår njursufficiens (kreatininclearance [Clcr] < 30 ml/min). Medianåldern var 73 år i de tre armarna.

I en uppdaterad analys av PFS, PFS2 och OS användes cut-off den 3 mars 2014 där mediantiden för uppföljning för alla överlevande patienter var 45,5 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 9:

Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Undersökaruppskattad PFS – (månader)			
Median ^a -PFS, månader (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e - (månader)			
Median ^a -PFS2, månader (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Total överlevnad (månader)			
Median ^f OS-tid, månader (95 % CI)	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-värde ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Uppföljning (månader)			
Median ^f (min, max): alla patienter	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelomsvar^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Totalt svar: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Svarsduration – (månader)^h			
Median ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

= mycket gott partiellt svar; vs = versus.

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

^e Explorativt effektmått (PFS2)

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

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

^h Databrytpunkt 24 maj 2013

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

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

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

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

I en analys av PFS, PFS2, OS användes cut-off i april 2013 där medianuppföljningstiden för alla överlevande patienter var 62,4 månader. Resultaten av studien presenteras i tabell 10:

Tabell 10. Sammanfattning av övergripande effektdata

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
Undersökaruppskattad PFS - (månader)			
Median ^a PFS, månader (95 % CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % CI]; p-värde			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 - (månader) ^o			
Median ^a PFS2, månader (95 % CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet

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

Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom

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

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

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

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

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

En analys vid effekten av förlängd uppföljning utfördes med en medianuppföljning på 130,7 veckor. Tabell 11 sammanfattar resultaten av uppföljningseffektanalysen – de poolade studierna MM-009 och MM-010.

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % konfidensintervall [*confidence interval*, CI]: 44,3, 73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % CI: 17,7, 20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % CI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % CI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens medianduration var 44,0 veckor (min: 0,1, max: 254,9) för len/dex och 23,1 veckor (min: 0,3, max: 238,1) för placebo/dex. Frekvensen av fullständigt svar (*Complete Response*, CR), partiellt svar (*Partial Response*, PR) och total svarsfrekvens (CR+PR) var fortsatt signifikant högre i len-/dex-armen än i placebo-/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna är 164,3 veckor (95 % CI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 % CI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det

att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

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

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

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

^b Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

Follikulärt lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Effekt och säkerhet för lenalidomid i kombination med rituximab jämfört med rituximab plus placebo utvärderades hos patienter med recidiverat/refraktärt iNHL inklusive FL i en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie i fas 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Totalt 358 patienter som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat MZL, alternativt FL av grad 1, 2 eller 3 (CD20+ vid flödescytometri eller histokemi) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, randomiserades i förhållandet 1:1. Försökspersonerna hade tidigare behandlats med minst en systemisk kemoterapi, immunterapi eller kemoimmunterapi.

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

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

Det primära målet med studien var att jämföra effekten av kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo hos försökspersoner med recidiverat/refraktärt FL av grad 1, 2 eller 3a, eller med MZL. Fastställandet av effekt baserades på PFS som primärt effektmått, bedömt av ICR med användning av 2007 års kriterier från IWG (International Working Group) men utan positronemissionstomografi (PET).

Sekundära mål för studien var att jämföra säkerheten för kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo. Ytterligare sekundära mål var att jämföra effekten av

rituximab plus lenalidomid med rituximab plus placebo med användning av följande effektparametrar: Frekvensen total respons (ORR), CR-frekvens och varaktighet av respons (DoR) med användning av IWG 2007 utan PET och OS.

Resultat från hela population av patienter med FL och MZL visade att studien, efter en medianuppföljningstid på 28,3 månader, uppfyllde det primära effektmåttet för PFS med en riskkvot (HR) på 0,45 (95 % konfidensintervall [CI]) (0,33; 0,61), p-värde < 0,0001. Effekresultat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 12.

Tabell 12: Sammanfattning av effektdata för follikulärt lymfom i studie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid och rituximab (N = 147)	Placebo aoch rituximab (N = 148)
Progressionsfri överlevnad (PFS) (EMA:s regler för cencurering)		
PFS ^a , median (95 % CI) (månader)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
p-värde	< 0,0001 ^c	
Objektiv respons^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	118 (80,3)	82 (55,4)
95 % CI ^f	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Komplett respons^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	51 (34,7)	29 (19,6)
95 % CI ^f	(27,0; 43,0)	(13,5; 26,9)
Varaktighet av respons^d (median) (månader)	36,6	15,5
95 % CI ^a	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)
Total överlevnad^{d,e} (OS)		
OS-frekvens efter 2 år, %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95 % CI]	0,45 (0,2; 0,92) ^b	
Uppföljning		
Medianduration för uppföljning (min, max) (månader)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Medianvärde baserat på Kaplan-Meier-estimat

^b Riskkvoten och dess konfidensintervall beräknades med ostratifierad Cox proportionell riskmodell.

^c p-värde från logrankningstest

^d Sekundära och explorativa effektmått ej α -kontrollerade

^e Vid en medianuppföljningstid på 28,6 månader inträffade 11 dödsfall i R2-armen och 24 dödsfall i kontrollarmen.

^f Exakt konfidensintervall för binomialfördelning

Follikulärt lymfom hos patienter refraktära mot rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Totalt rekryterades 232 försökspersoner som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat FL (grad 1, 2 3a eller MZL) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, till den inledande behandlingsperioden med 12 cykler lenalidomid plus rituximab. Försökspersoner som uppnått CR/CRu, PR eller SD vid induktionsperiodens slut randomiserades till underhållsbehandling. Alla försökspersoner måste tidigare ha behandlats med minst en systemisk lymfombehandling. Till skillnad från studien NHL-007 ingick i NHL-008 patienter som var refraktära

mot rituximab (ingen respons eller recidiv inom 6 månader efter rituximabbehandling eller som var dubbelt refraktära mot rituximab och kemoterapi).

Under induktionsbehandlingen gavs lenalidomid 20 mg dag 1-21 i upprepade 28-dagarscykler i upp till 12 veckor eller tills oacceptabel toxicitet inträffade, försökspersonen drog tillbaka sitt samtycke eller till sjukdomsprogression. Rituximabdosen var 375 mg/m² en gång i veckan under cykel 1 (dag 1, 8, 15 och 22) och därefter på dag 1 i varannan 28-dagarscykel (cykel 3, 5, 7, 9 och 11) i upp till 12 behandlingscykler. Rituximabdosen beräknades baserat på patientens kroppsytta (BSA) och verkliga vikt.

De data som redovisas baseras på en interimsanalys där man fokuserade på induktionsperioden med endast en studiearm. Fastställandet av effekt baseras på ORR med bästa respons som primärt effektmått, med användning av en modifiering av kriterierna International Working Group Response Criteria (IWGRC) 1999. Sekundärt effektmått var att utvärdera andra effektparametrar t.ex. DoR.

Tabell 13: Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandling) i studie CC-5013-NHL-008

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

CI = konfidensintervall; DoR = varaktighet av respons; FL = follikulärt lymfom

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

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

^c Statistisk beräkning med Kaplan-Meier-metod. 95 % CI baseras på Greenwoods formel.

Obs! Analysen har endast utförts på försökspersoner som uppnått PR eller bättre resultat efter den första dosen med induktionsbehandling och före behandling i underhållsperioden och någon efterföljande lymfombehandling under induktionsperioden. Procentantalet baseras på totalt antal responders.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat ett produktspecifikt undantag för lenalidomid som gäller alla grupper av den pediatrika populationen för mogna B-cellsneoplasier (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lenalidomid har en asymmetrisk kolatom och kan därför existera som de optiskt aktiva formerna S(-) och R(+). Lenalidomid produceras som en racemisk blandning. Lenalidomid är generellt mer lösligt i

organiska lösningsmedel men uppvisar störst löslighet i 0,1 N HCl-lösning.

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

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

Lenalidomid metaboliseras dåligt eftersom 82 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. 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 försökspersoner och varierar mellan 3 till 5 timmar hos patienter med multipelt myelom.

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Övriga inre faktorer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lenalidomid har en potential för akut toxicitet; minsta letala doser efter oral administrering var > 2000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepad oral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckens mineralisering vid alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga

skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är ca 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepad oral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktnedgång, minskat antal röda och vita blodkroppar och trombocytantal, multipel organblödning, magtarminflammation, lymfoid atrofi och benmärgsatrofi). Upprepad oral tillförsel av 1 respektive 2 mg/kg/dag till apor i upp till 1 år gav reversibla förändringar i benmärgens cellularitet, en liten sänkning av kvoten myeloida/erytroida celler och tymusatrofi. Mild suppression av antalet vita blodkroppar observerades vid 1 mg/kg/dag, vilket ungefär motsvarar samma dos som hos människa baserat på jämförelser av AUC.

In vitro (bakteriell mutation, humana lymfocyter, muslymfocyter, Syrian Hamster Embryocelltransformation) och *in vivo* (råttmikronukleus) mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

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

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskal

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Briļjantblått FCF (E133)

Gul järnoxid (E 172)

Lenalidomide Grindeks 5 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Lenalidomide Grindeks 7,5 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Gul järnoxid (E 172)

Lenalidomide Grindeks 10 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Gul järnoxid (E 172)

Briļjantblått FCF (E 133)

Lenalidomide Grindeks 15 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Briljantblått FCF (E 133)

Lenalidomide Grindeks 20 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Briljantblått FCF (E 133)

Gul järnoxid (E 172)

Lenalidomide Grindeks 25 mg hårda kapslar

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Tryckfärg

Shellack (E 904)

Propylenglykol (E 1520)

Svart järnoxid (E 172)

Kaliumhydroxid (E 525)

Ammoniak, koncentrerad

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC/Aclar/PVC-blistert.

Förpackningsstorlekar: 7 och 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.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53, Riga,
LV 1057, Lettland
Tel: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-post: grindeks@grindeks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lenalidomide Grindeks 2,5 mg hårda kapslar: 38422
Lenalidomide Grindeks 5 mg hårda kapslar: 38423
Lenalidomide Grindeks 7,5 mg hårda kapslar: 38424
Lenalidomide Grindeks 10 mg hårda kapslar: 38426
Lenalidomide Grindeks 15 mg hårda kapslar: 38427
Lenalidomide Grindeks 20 mg hårda kapslar: 38428
Lenalidomide Grindeks 25 mg hårda kapslar: 38429

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.12.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.06.2022