

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 10 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 15 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 20 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 33,2 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 66,4 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 99,7 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 10 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 132,9 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 15 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 199,3 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 20 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 265,8 mg laktoosia.
Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit: Yksi kapseli sisältää 332,2 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Lenalidomid Zentiva 2,5 mg kovat kapselit: Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön vihreä tai vaaleanvihreä kansiosa, noin 14,3 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”2.5”.

Lenalidomid Zentiva 5 mg kovat kapselit: Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön valkoinen kansiosa, noin 18,0 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”5”.

Lenalidomid Zentiva 7,5 mg kovat kapselit: Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön keltainen kansiosa, noin 18,0 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”7.5”.

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

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

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

Lenalidomid Zentiva 25 mg kovat kapselit: Läpinäkymätön valkoinen runko-osa ja läpinäkymätön valkoinen kansiosa, noin 21,7 mm pitkä kapseli, jossa on merkintä ”L9NL” ja ”25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multipple myelooma

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomid Zentiva monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on verensiirrosta riippuvainen anemia pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastisen oireyhtymän seurauksena, mihin liittyy 5q-deleetiosta aiheutuva yksittäinen sytogeneettinen poikkeavuus, kun muut hoitovaihtoehdot ovat riittämättömiä tai eivät sovi potilaan hoitoon.

Manttelisolulymfooma

Lenalidomid Zentiva monoterapiana on tarkoitettu aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomid Zentiva rituksimabiin (CD20-vasta-aine) yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa folikulaariseen lymfoomaan (aste 1–3a).

4.2 Annostus ja antotapa

Lenalidomid Zentiva -hoito on annettava syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Seuraavat tiedot koskevat kaikkia alla kuvattuja käyttöaihteita:

- Annosta muutetaan kliinisten ja laboratoriolöydösten mukaan (ks. kohta 4.4).
- 3. tai 4. asteen trombosytopeniaa, neutropeniaa tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidihoittoon, on suositeltavaa hoitaa annosta muuttamalla hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen.
- Neutropenian yhteydessä on harkittava kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon.
- Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja unohduksesta on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen tavalliseen aikaan ja unohduksesta on kulunut yli 12 tuntia, potilas ei saa ottaa annosta, vaan hänen on otettava seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä.

Annostus

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma (NDMM)

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

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

Suosittelut annos

Suosittelun aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21.
 Suositeltu deksametasoniannos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Potilaat voivat jatkaa lenalidomidi- ja deksametasonihoitoa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

- Annoksen pienentämismuutokset

	Lenalidomidi¹	Deksametasoni¹
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

¹ Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

- Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelun toimenpide
Pienenee arvoon < 25 x 10 ⁹ /l	Lopeta lenalidomidin anto hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi ¹
Palaa arvoon ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Aloita anto seuraavassa hoitosyklissä seuraavaksi pienemmällä annostuksella

¹ Jos annosta rajoittavaa toksisuutta (Dose Limiting Toxicity, DLT) ilmenee hoitosyklin vuorokauden 15 jälkeen, lenalidomidin anto lopetetaan vähintään meneillään olevan 28 vuorokauden hoitosyklin jäljellä olevaksi ajaksi.

- Absoluuttinen neutrofilimäärä – neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofilimäärä	Suosittelun toimenpide¹
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 1 x 10 ⁹ /l, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofilimäärä pienenee alle < 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

¹ Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityyryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

Hematologisen toksisuuden yhteydessä lenalidomidihoito voidaan aloittaa uudelleen seuraavaksi suuremmalla annostuksella (aloitusannokseen saakka), kun luuytimen toiminta on parantunut (ei hematologista toksisuutta vähintään 2 peräkkäisenä hoitosyklinä sekä absoluuttinen neutrofilimäärä ≥ 1,5 x 10⁹/l ja trombosyyttimäärä ≥ 100 x 10⁹/l uuden hoitosyklin alussa).

Lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa, minkä jälkeen lenalidomidi ja deksametasoni taudin etenemiseen asti, jos potilas ei sovellu siirteeseen saajaksi
 Aloitushoito: lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa
 Hoitoa lenalidomidilla yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofilimäärä on < 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttimäärä on < 50 x 10⁹/l.

Suosittelun aloitusannos on 25 mg lenalidomidiä 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 valmisteyhteenvetot.

Suosittelun 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 tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

- Annoksen pienentämismuutokset

	Lenalidomidi¹
Aloitusannos	25 mg
Annostaso –1	20 mg
Annostaso –2	15 mg
Annostaso –3	10 mg
Annostaso –4	5 mg
Annostaso –5	2,5 mg

¹ Kaikkien valmisteiden annoksia voidaan pienentää itsenäisesti

- Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelun toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 30 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee arvoon < 30 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä – neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelun toimenpide¹
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 1 x 10 ⁹ /l, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

¹ 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 $< 75 \times 10^9/l$.

Suosittelut annos

Suosittelu 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 ¹	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annostaso –1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annostaso –2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annostaso –3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

¹ Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, anna lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ja pidä lenalidomidiannos ennallaan.

- Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelu toimenpide
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 25 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 25 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidi- ja melfalaanihoitoa annostuksella –1
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee alle $30 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus –2 tai –3) kerran vuorokaudessa

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä – neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide¹
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

¹ 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 $< 75 \times 10^9/l$.

Suosittelut 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 pienentämismuutokset

	Aloituseros (10 mg)	Mahdollinen suurennettu annos (15 mg) ¹
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)	

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

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia

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

¹ Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

Multipple 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 mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21. Deksametasonin suosittelu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sitten

40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4.
Lääkettä määräävien lääkärin on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan terveyden ja sairauden tila huomioon ottaen.

- Annoksen pienentämisvaiheet

	Lenalidomidi
Aloitusannos	25 mg
Annostaso –1	15 mg
Annostaso –2	10 mg
Annostaso –3	5 mg

- Trombosytopenia

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

- Absoluuttinen neutrofilimäärä – neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofilimäärä	Suosittelut toimenpiteet¹
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Keskeytä lenalidomidihoito 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 neutrofilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso –1, –2 tai –3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

¹ Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofilimäärä on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$.

Suosittelu annos

Suosittelu aloitusannos on 10 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21.

- Annoksen pienentämisvaiheet

Aloituseros	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –1	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28
Annostaso –2	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28
Annostaso –3	2,5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28

- Trombosytopenia

Kun verihutalemäärä	Suosittelutoimenpide
pienenee arvoon $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ vähintään kahdesti ≥ 7 vuorokauden aikana tai kun verihutalemäärä palaa milloin tahansa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso –1, –2 tai –3)

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelutoimenpide
pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso –1, –2 tai –3)

Lenalidomidihoidon lopettaminen

Lenalidomidihoidon tulee lopettaa, jos potilaalla ei esiinny vähäistäkään veren punasoluvastetta 4 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, mikä osoittaa verensiirtotarpeen vähenemisen vähintään 50 %, tai jos verensiirtoa ei tarvita, hemoglobiinipitoisuuden suureneminen 10 g/l.

Manttelisolulyymfooma Suositeltu annos

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

- Annoksen pienentämisvaiheet

Aloituseros	25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –1	20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –2	15 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –3	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –4	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –5	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 ¹ 5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21

¹ Maissa, joissa 2,5 mg:n kapselit on saatavissa.

- Trombosytopenia

Kun verihiutalemäärä	Suosittelutoimenpide
pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvatäydennys vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 60 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee alle $50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvatäydennys vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 60 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3, -4 tai -5). Älä pienennä annosta alle annostason -5.

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelutoimenpide
pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajaksi tai pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ ja potilaalla on samanaikaisesti kuumetta (kehon lämpötila $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvatäydennys vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajaksi tai pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ ja potilaalla on samanaikaisesti kuumetta (kehon lämpötila $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3, -4, -5). Älä pienennä annosta alle annostason -5.

Folikulaarinen lymfooma (FL)

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on $< 1 \times 10^9/l$ ja/tai verihiutalemäärä on $< 50 \times 10^9/l$, elleivät ne johdu lymfooman luuydininfiltroatiosta.

Suosittelu 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 kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1.

- Annoksen pienentämisvaiheet

	Lenalidomidi
Aloitusannos	20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso -1	15 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso -2	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso -3	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21

Annosmuutokset rituksimabista johtuvan toksisuuden yhteydessä, ks. kyseessä olevan valmisteen valmisteyhteenveto.

- Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelutoimenpide
------------------------------	-----------------------------

Pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee alle $50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3). Älä pienennä annosta alle annostason -3.

- Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet ¹
Pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajaksi tai pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ ja potilaalla on samanaikaisesti kuumetta (kehon lämpötila $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1)
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajaksi tai pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ ja potilaalla on samanaikaisesti kuumetta (kehon lämpötila $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3). Älä pienennä annosta alle annostason -3.

¹ Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulosityyryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF)

Manttelisolulyymfooma tai follikulaarinen lymfooma

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Kaikille potilaille tulee antaa TLS:n estohoitoa (allopurinolia, rasburikaasia tai vastaavaa laitoskohtaisten suositusten mukaisesti) ja riittävästi nestettä (suun kautta) ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen viikon aikana tai pidempään, jos kliinisesti aiheellista.

TLS:n havaitsemiseksi potilaille tulee tehdä asianmukaiset kliiniskemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan. Potilaille, joilla on laboratorioarvoihin perustuva TLS tai 1. asteen kliininen TLS, lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella tai annosta voidaan lääkärin harkinnan mukaan pienentää yhdellä annostasolla. Potilaalle on annettava voimakasta laskimonsisäisestä nesteytystä ja asianmukaista, paikallisten suositusten mukaista hoitoa, kunnes elektrolyyttien poikkeavuudet on korjattu. Rasburikaasihoito saattaa olla tarpeen hyperurikemian lievittämiseksi. Potilas voidaan tarvittaessa ottaa sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan.

Jos potilaalla on asteen 2–4 kliininen TLS, lenalidomidihoito on keskeytettävä ja potilaalle tehtävä asianmukaiset kliiniskemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Potilaalle on annettava voimakasta laskimonsisäisestä nesteytystä ja asianmukaista, paikallisten suositusten mukaista hoitoa, kunnes elektrolyyttien poikkeavuudet on korjattu.

Tarvittaessa, lääkärin harkinnan mukaan, potilaalle voidaan antaa rasburikaasihoitoa ja/tai potilas ottaa sairaalahoitoon. Kun TLS on lievittynyt asteeseen 0, lenalidomidihoitoa voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.4).

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

Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 1. tai 2. asteen tilapäistä pahenemista (TFR), lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa hoitoa keskeyttämättä tai annosta muuttamatta lääkärin harkinnan mukaan. Tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), tilapäistä kortikosteroidihoitoa ja/tai huumaavia kipulääkkeitä voidaan antaa lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on 3. tai 4. asteen TFR, lenalidomidihoito tulee keskeyttää ja potilaalle antaa hoitoa tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai huumaavilla kipulääkkeillä. Kun TFR on lieventynyt \leq 1. asteeseen, lenalidomidihoitoa jatketaan samalla annoksella jäljellä olevan hoitosyklin ajan. Potilaan oireita voidaan hoitaa 1. ja 2. asteen TFR:n hoito-ohjeiden mukaan (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 \leq 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.

Erytisryhmät

Pediatriset potilaat

Lenalidomid Zentiva -valmistetta ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät

Tällä hetkellä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.2. Lenalidomidia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 91-vuotiaille multipelaa myeloomaa sairastaville potilaille, enintään 95-vuotiaille myelodysplastisia oireyhtymiä sairastaville potilaille ja enintään 88-vuotiaille manttelisolulymfoomaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.1).

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

- NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

NDMM:a sairastavat vähintään 75-vuotiaat potilaat pitää tutkia huolellisesti ennen hoidon harkitsemista (ks. kohta 4.4).

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

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

Vähintään 75-vuotiailla lenalidomidihoitoa saavilla potilailla, joilla oli NDMM, esiintyi enemmän vakavia haittavaikutuksia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia.

Yli 75-vuotiaat NDMM:a 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).

- Multipelaa myeloomaa: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Multipelaa myeloomaa sairastavien, vähintään 65-vuotiaiden prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi

lenalidomidia/deksametasonia tai lumelääkettä ja deksametasonia saaneissa ryhmissä. Turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta vanhempien potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

Lenalidomidihoidon saaneilla myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla ei yleisesti ottaen havaittu eroa turvallisuudessa ja tehossa yli 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien potilaiden välillä.

- *Manttelisolulymfooma*

Lenalidomidihoidon saaneilla manttelisolulymfoomapotilailla ei yleisesti ottaen havaittu eroa hoidon turvallisuudessa ja tehossa vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

- *FL*

Haittatapahtumien kokonaisuus on samankaltainen vähintään 65-vuotiailla ja alle 65-vuotiailla yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla saavilla FL:a sairastavilla potilailla. Tehon suhteen kokonaisuutena ei havaittu eroa näiden ikäryhmien 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 multippleliä myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä, manttelisolulymfoomaa 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 faasin 3 klinisistä tutkimuksista kokemusta.

- *Multippleli myelooma*

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ 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.

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos	
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	Aloituseros	5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1 ¹	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)

	Annostaso -2 ¹	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Aloitusannos	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1 ¹	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2 ¹	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön) Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.	Aloitusannos	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1 ¹	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2 ¹	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)

¹ Suositeltavat annoksen pienentämisvaiheet hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen hoidettaessa edellä kuvatuista 3. tai 4. asteen neutropeniaa tai trombositopeniaa tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidiin.

- *Manttelisolulymfooma*

Munuais toiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
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 päivä
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.

- *FL*

Munuais toiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ^{1,2}
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa

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 on sietänyt hoidon.

² Jos potilaan aloitusannos on 10 mg ja annosta pienennetään asteen 3 tai 4 neutropenian tai trombosytopenian tai muun asteen 3 tai 4 toksisuuden vuoksi, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidiin, annosta ei pidä pienentää alle 5 mg:aan joka toinen vuorokausi tai alle 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa.

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun lenalidomidia annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetot 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 ajan (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta, jonka gynekologian erikoislääkäri on varmistanut
- aiemmin suoritettu salpingo-ooforektomia tai hysterektomia
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun puuttuminen.

Neuvonta

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

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

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

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

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

- potilas täyttää raskaudenehkäisyohjelman vaatimukset ja että potilaan ymmärrys on riittävällä tasolla
- potilas on hyväksynyt edellä mainitut hoidon ehdot.

Ehkäisy

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

Seuraavia voidaan pitää soveltuvina ehkäisy menetelminä:

- implantti
- levonorgestreeliä vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (Intrauterine System, IUS)
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinsterilisaatio
- sukupuoliyhdyntä ainoastaan vasktomialla steriloitujen miespuolisten kumppaneiden kanssa; vasktomia on vahvistettava kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
- ovulaation estävät pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisytabletit (eli desogestreeli).

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

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

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

Raskaustesti

Paikallisen käytännön mukaisesti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustestejä (vähimmäisherkyys 25 mIU/ml) terveydenhuoltohenkilöstön valvonnassa seuraavien ohjeiden mukaan. Tämä vaatimus koskee myös naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka ovat sitoutuneet täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä. Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen annon tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Lenalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä.

Ennen hoidon aloittamista

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

Seuranta ja hoidon päättäminen

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

Lisävarotoimet

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

Potilaat eivät saa luovuttaa verta, siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (annon keskeytykset mukaan lukien) eikä lenalidomidihoidon päättymistä vähintään seuraavan 7 vuorokauden aikana.

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita (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 potilaalle odotettavissa olevasta teratogeenisesta riskistä ja raskaudenehkäisyyteen liittyvistä tarkoin noudatettavista toimenpiteistä, jotka on määritetty raskaudenehkäisyohjelmassa, sekä annettava potilaalle asianmukainen koulutuskeskeinen, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti on otettu käyttöön kontrolloitu käyttöönoton ohjelma, joka käsittää potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käytön lääkkeen määräämistä ja/tai toimittamista kontrolloidun käytön varten sekä käyttöaihetta koskevien tietojen keräämistä kyseisellä alueella tapahtuvan käyttöaiheesta poikkeavan käytön seuraamista varten. Raskaustestin, lääkemääräyksen antamisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, lenalidomidi on toimitettava 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja terveydenhuoltohenkilöstön valvomana tehdyn negatiivisen raskaustestin jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa 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, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyy 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, pitää tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai potilaalla aiemmin ollut tromboembolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, on käytettävä varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuus on yli 12 g/dl, erytropoieettisten aineiden antaminen on keskeytettävä.

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan tromboemboolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee

neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta. Profylaktisia antitromboottisia valmisteita on suositeltava erityisesti potilaille, joilla muita veritulpan riskitekijöitä. Päätös profylaktisista antitromboottisista toimenpiteistä on tehtävä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen.

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

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

Manttelisolulyymfoomapotilaita on seurattava 2 viikon välein hoitosykleissä 3 ja 4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. FL:a sairastavia potilaita on seurattava viikoittain hoitosyklin 1 (28 vuorokautta) ensimmäisten 3 viikon ajan, 2 viikon välein hoitosykleissä 2-4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

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

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

Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

- NDMM: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja siihen ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia

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

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipelii myeloomaa sairastavilla autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla, havaittiin 4. asteen neutropeniaa useammin lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä kuin lumelääkettä ylläpitohoitona saaneessa ryhmässä (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). 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 multipelii 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 % ylläpitohoidon 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).

- NDMM: 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 %). Potilaita tulee kehottaa 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 %).

- NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

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

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

- NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

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

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmään liittyy 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).

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

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

trombosytopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista; ks. kohta 4.8).

- Myelodysplastiset oireyhtymät

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

- Manttelisolulymfooma

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

- FL

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

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

Lenalidomidin käyttö yhdistelmänä laskimonsisäisen bortetsomibin ja deksametasonin kanssa multipplel 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.

- Manttelisolulymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio) suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulymfoomaa osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat lähtötilanteessa kookkaita (vähintään yksi lesio, jonka suurin halkaisija on ≥ 7 cm), saattaa olla syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen riski. Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Tutkimusten MCL-002 ja MCL-001 potilaille, joilla esiintyi syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä asteen 1 tai 2 pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

- FL

TFR:ta suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. TFR saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Potilaille, joilla esiintyi syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä asteen 1 tai 2 pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumavia kipulääkkeitä TFR:n hoitoon. Päätös TFR:n hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Kasvaintaakka

- Manttelisolulymfooma

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

Varhainen kuolema

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

Haittavaikutukset

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

Potilaita, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää sen vuoksi tarkkailla huolellisesti haittavaikutusten (ks. kohta 4.8), mukaan lukien syöpäoireiden ja -löydösten tilapäiseen pahenemiseen (tumour flare -reaktion) liittyvien oireiden, havaitsemiseksi. Annosmuutokset tumour flare -reaktion yhteydessä, ks. kohta 4.2.

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

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidihoidon saaneilla potilailla on raportoitu allergisia reaktioita mukaan lukien angioödemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määrääjän on kehotettava potilaita olemaan valppaita näiden reaktioiden merkkien ja oireiden varalta ja hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu niitä. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee angioödemaa, anafylaktinen reaktio, 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 keskeyttämisestä tai lopettamisesta tulee harkita muissa ihoreaktioissa vaikeusasteesta riippuen. Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Uudet primaarikasvaimet

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

okasolusyövistä. Useimmat invasiivisista uusista primaarikasvaimista olivat kiinteitä tuumoreita.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin NDMM:a sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainten (AML- ja MDS- tapausten) 4,9-kertaista lisääntymistä, jos potilas sai lenalidomidia yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa taudin etenemiseen saakka (1,75/100 henkilövuotta) verrattuna melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön (0,36/100 henkilövuotta).

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

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

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

NDMM:a 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 multipplel myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määriteltä, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä lenalidomidia tällaisessa tilanteessa.

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

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

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

- Karyotyyppi

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

poikkeavuus.

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

- TP53-status

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

Eteneminen manttelisolulymfoomaan liittyviksi muiksi syöviksi

Manttelisolulymfoomaan liittyviä tunnistettuja riskejä ovat akuutti myeloinen leukemia, B-solusyövät ja ei-melanoomatyypiset ihosyövät.

Uudet primaarikasvaimet FL:ssa

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

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

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

Maksahäiriöt

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

Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, 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

Multipelaa myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, keuhkokuume mukaan lukien.

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa havaittiin enemmän infektiota kuin MPT-hoidossa lenalidomidia ylläpitohoitona saaneilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron. Vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyi neutropeniaan liittyviä ≥ 3 . asteen infektiota. 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 infektion vaikeusastetta.

Virusten uudelleen aktivoituminen

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

Hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumista on harvinaisissa tapauksissa raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion. Osa näistä tapauksista on johtanut akuuttiin maksan vajatoimintaan, joka on vaatinut lenalidomidihoidon lopettamisen ja asianmukaista viruslääkehoitoa. Hepatiitti B -virusstatus tulee määrittää ennen lenalidomidihoidon aloittamista. HBV-positiivisille potilaille suositellaan konsultaatiota hepatiitti B:n hoitoon perehtyneen lääkärin kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava, kun lenalidomidia käytetään potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion, mukaan lukien potilaille, jotka ovat anti-HBc-positiivisia mutta HbsAg- negatiivisia. Näitä potilaita tulee koko hoidon ajan seurata huolellisesti aktiivisen HBV-infektion löydösten ja oireiden varalta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

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

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

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

NDMM:a sairastavat potilaat

Kyvyyttömyys 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 kreatiinipuhdistuma < 60 ml/min. Potilaan kyky sietää lenalidomidiyhdistelmähoitoa on arvioitava huolellisesti, missä on otettava huomioon potilaan ikä, ISS-vaihe III, ECOG-suorituskykypisteet ≥ 2 tai kreatiinipuhdistuma < 60 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja

4.8).

Kaihi

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

Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosiintoleranssi, galaktosemia tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Varfariini

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

Digoksiini

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

Statiinit

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

Deksametasoni

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

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

Lenalidomidi on P-gp:n substraatti mutta ei P-gp:n estäjä *in vitro*. Toistuvasti annostellun voimakkaan P-gp:n estäjän kinidiinin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) tai kohtalaisen P-gp:n estäjän/substraatin

temsirolimuusin (25 mg) samanaikainen antaminen ei vaikuta kliinisesti oleellisesti lenalidomidin (25 mg) farmakokinetiikkaan. Lenalidomidin samanaikainen antaminen ei muuta temsirolimuusin farmakokinetiikkaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehille ja naisille

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

Lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkkeen lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien lenalidomidia ottavien miespotilaiden on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä yhden viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä.

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

NDMM: 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 ylläpitohoitovaikuteissa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpito-

aloittamisen jälkeen havaitut tapahtumat viittaavat siihen, että taulukossa 1 kuvatut esiintyvyydet saattavat olla suurempia kuin ylläpitohoitovaiheen aikana itse asiassa havaitut esiintyvyydet. Tutkimuksessa IFM 2005-02 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpitohoitovaiheessa.

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

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

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitoehdolla kuin lumelääkehoidolla:

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitoehdolla kuin lumelääkehoidolla:

- neutropenia (79,0 % [71,9 % ylläpitoehdön 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 %]).

NDMM: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

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

Haittavaikutukset, joita havaittiin yleisemmin lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa saavilla potilailla kuin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla potilailla olivat:

- väsymys (73,7 %), perifeerinen neuropatia (71,8 %), trombosytopenia (57,6 %), ummetus (56,1 %), hypokalsemia (50,0 %).

NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin Rd- tai Rd18-hoidossa kuin MPT-hoidossa:

- ripuli (45,5 %), väsymys (32,8 %), selkäkipu (32,0 %), voimattomuus (28,2 %), unettomuus (27,6 %), ihottuma (24,3 %), ruokahalun heikentyminen (23,1 %), yskä (22,7 %), kuume (21,4 %) ja lihaskrampit (20,5 %).

NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin MPR+R- tai MPR+p-hoidossa kuin MPp+p-hoidossa: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombosytopenia (70,0 %), leukopenia (38,8 %), ummetus

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa yhdistetyissä multippelin myelooman kliinisissä tutkimuksissa (MM-009 ja MM-010) olivat:

- väsymys (43,9 %), neutropenia (42,2 %), ummetus (40,5 %), ripuli (38,5 %), lihaskrampit (33,4 %), anemia (31,4 %), trombosytopenia (21,5 %), ja ihottuma (21,2 %).

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ensimmäisten 16 lenalidomidihoitoviikon aikana.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

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

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

Manttelisolulyymfooma

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

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

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

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

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

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

potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, hoito lopetettiin hoitosyklin 1 aikana lenalidomidiryhmässä 11 potilaalla kaikkiaan 81 potilaasta (14 %) ja verrokkiryhmässä 1 potilaalla kaikkiaan 28 potilaasta (4 %). Lenalidomidiryhmässä pääasiallinen syy hoidon lopettamiseen hoitosyklissä 1, jos potilaalla oli suuri kasvaintaakka, oli haittavaikutukset (7/11 [64 %]). Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan ≥ 5 cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan ≥ 3 cm:n leesiota.

FL

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili yhdistelmähoitoa rituksimabin kanssa saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa FL:an, perustuu 294 potilaasta vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa NHL-007 saatuihin tietoihin. Taulukko 3 sisältää lisäksi tukevassa tutkimuksessa NHL-008 ilmenneet haittavaikutukset.

Tutkimuksessa NHL-007 yleisimmin havaitut vakavat haittavaikutukset, joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 1 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumelääke/rituksimabiryhmässä, olivat

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

Tutkimuksessa NHL-007 yleisimmin havaitut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 2 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumelääke/rituksimabiryhmässä, olivat:

- neutropenia (58,2 %), ripuli (30,8 %), leukopenia (28,8 %), ummetus (21,9 %), yskä (21,9 %) ja väsymys (21,9 %).

Haittavaikutustaulukko

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

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

Haittavaikutustaulukko: monoterapiana multippeliin myeloomaan

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

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia ylläpitoitona

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ^{1,2} Ylähengitysteiden infektio Neutropeeninen infektio keuhkoputkitulehdus ¹ Influenssa ¹ Maha-suolitulehdus ¹ Sivuontelotulehdus Nenänielun tulehdus Nenätulehdus <u>Yleinen</u> Infektio ¹ Virtsatietulehdus ^{1,3} Alahengitysteiden infektio Keuhkoinfektio ¹	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ^{1,2} Neutropeeninen infektio <u>Yleinen</u> Sepsis ^{1,4} Bakteremia Keuhkoinfektio ¹ Alahengitysteiden bakteeri- infektio Keuhkoputkitulehdus ¹ Influenssa ¹ Maha-suolitulehdus ¹ Vyöruusu ¹ Infektio ¹
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Yleinen</u> MDS ^{1,3}	
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{1,5} Kuumeinen neutropenia ^{1,5} Trombosytopenia ^{1,5} Anemia Leukopenia ¹ Lymfopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{1,5} Kuumeinen neutropenia ^{1,5} Trombosytopenia ^{1,5} Anemia Leukopenia ¹ Lymfopenia <u>Yleinen</u> Pansytopenia ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia	<u>Yleinen</u> Hypokalemia Dehydraatio
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Parestesia <u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia ⁶	<u>Yleinen</u> Päänsärky
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia ^{1,3}	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi ^{1,5,7}
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Yskä <u>Yleinen</u> Hengenahdistus ¹ Vetinen nuha	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus ¹

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli Ummetus Vatsakipu Pahoinvointi <u>Yleinen</u> Oksentelu Ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli Oksentelu Pahoinvointi
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen Kudos	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma Kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit <u>Yleinen</u> Lihaskipu Muskuloskeetaalinen kipu	
Yleisoireet ja antopaikassa Todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys Voimattomuus Kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys Voimattomuus

¹ Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipple myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

² ”Keuhkokuume” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: pesäkekeuhkokuume, lohkokeuhkokuume, Pneumocystis jirovecin aiheuttama keuhkokuume, keuhkokuume, Klebsiella pneumoniae aiheuttama keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume, Mycoplasma pneumoniae aiheuttama keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, virusperäinen keuhkokuume, keuhkosairaus, pneumoniitti.

³ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

⁴ ”Sepsis” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

⁵ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

⁶ ”Perifeerinen neuropatia” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia.

⁷ ”Syvä laskimotromboosi” on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: syvä laskimotromboosi, tromboosi, laskimotromboosi.

Haittavaikutustaulukko: yhdistelmähoitona multipple myeloomaan

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

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin, deksametasoniin tai melfalaaniin ja prednisoniin

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{1,2}, Ylähengitysteiden infektio¹ Bakteeri-, virus- ja sieni- infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)¹ Nenänielun tulehdus Nielutulehdus Keuhkoputkitulehdus¹ Nenäntulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis^{1,2} Keuhkotulehdus² Virtsatieinfektio² Sivuontelotulehdus¹</p>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkokuume^{1,2}, Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)¹ Ihonalaisen sidekudoksen tulehdus¹ Sepsis^{1,2} Keuhkotulehdus² Keuhkoputkitulehdus¹ Hengitystieinfektio² Virtsatieinfektio² Tarttuva suolitulehdus</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä^{1,3} Ihon okasolusyöpä^{1,3,4}</p>	<p><u>Yleinen</u> AML¹ MDS¹ Ihon okasolusyöpä^{1,3,5}</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia¹ tyvisolusyöpä^{1,3} TLS</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{1,2,3} Trombosytopenia^{1,2,3} Anemia¹ Verenvuotohäiriö³ Leukopenia Lymfosytopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{1,3} Pansytopenia¹</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi Autoimmuunihemolyyttinen anemia Hemolyyttinen anemia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{1,2,3} Trombosytopenia^{1,2,3} Anemia¹ Leukopenia Lymfosytopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia^{1,3} Pansytopenia¹ Hemolyyttinen anemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio Koagulopatia</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysoireet³</p>	
Umpieritys	<p><u>Yleinen</u> Hypotyreooidismi</p>	

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Aineenvaihdunta ja ravitus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia^{1,2} Hyperglykemia Hypoglykemia Hypokalsemia¹ Hyponatremia¹ Dehydraatio² Ruokahalun vähentyminen² Painon lasku</p> <p><u>Yleinen</u> Hypomagnesemia, Hyperurikemia, Hyperkalsemia⁶</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia^{1,2} Hyperglykemia Hypokalsemia¹ Diabetes mellitus¹ Hypofosfatemia Hyponatremia¹ Hyperurikemia Kihti Dehydraatio² Ruokahalun väheneminen² Painon lasku</p>
Psyykkiset häiriöt	<p><u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus Unettomuus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin menetys</p>	<p><u>Yleinen</u> Masentuneisuus Unettomuus</p>
Hermosto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia² Parestesia Heitehuimaus² Vapina Makuhäiriö Päänsärky</p> <p><u>Yleinen</u> Ataksia Tasapainohäiriö Pyörtyminen² Neuralgia Tuntohäiriö</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia²</p> <p><u>Yleinen</u> Aivoverisuonitapahtuma¹ Heitehuimaus² Pyörtyminen² Neuralgia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto³ Ohimenevä iskeeminen kohtaus Aivoiskemia</p>
Silmät	<p><u>Hyvin yleinen</u> Kaihi Sumentunut näkö</p> <p><u>Yleinen</u> Näkötarkkuuden heikentyminen</p>	<p><u>Yleinen</u> Kaihi</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Sokeus</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p><u>Yleinen</u> Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus</p>	

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Sydän	<p><u>Yleinen</u> Eteisvärinä^{1,2} Bradykardia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, Pidentynyt QT-aika, Eteislepatus, Kammion ekstrasystolia</p>	<p><u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien)^{1,3} Eteisvärinä^{1,2} Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta¹ Takykardia, Sydämen vajaatoiminta^{1,2} Sydänlihaskemia¹</p>
Verisuonisto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat³, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia^{1,2,3} Hypotensio²</p> <p><u>Yleinen</u> Hypotensio Ekkymoosi³</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat³, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia^{1,2,3}</p> <p><u>Yleinen</u> Vaskuliitti Hypotensio² Hypertensio</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Iskemia Perifeerinen iskemia Kallonsisäinen laskimosinustromboosi</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus^{1,2} Nenäverenvuoto³ Yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Dysfonia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus rasituksessa¹ Hengenahdistus^{1,2} Keuhkopussin tulehdukseen liittyvä kipu² Hypoksia²</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ripuli^{1,2} Ummetus¹ Vatsakipu² Pahoinvointi Oksentelu² Dyspepsia Kuiva suu Suutulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto)^{2,3} Nielemishäiriö</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Koliitti Umpisuolen tulehdus</p>	<p><u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto^{1,2,3} Ohutsuolen ahtauma² Ripuli² Ummetus¹ Vatsakipu² Pahoinvointi Oksentelu</p>

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Maksa ja sappi	<p><u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen ASAT-pitoisuuden suureneminen</p> <p><u>Yleinen</u> Maksasoluvaurio² Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa¹ Hyperbilirubinemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta³</p>	<p><u>Yleinen</u> Kolestaasi¹ Maksatoksisuus Maksasoluvaurio² ALAT-pitoisuuden suureneminen, Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa¹</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta³</p>
Iho ja ihonalainen kudος	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat² Kutina</p> <p><u>Yleinen</u> Urtikaria Hyperhidroosi Ihon kuivuminen Ihon hyperpigmentaatio Ekseema Punoitus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> DRESS² Ihon värjäytyminen Valoherkkyysoireyhtymä</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottumat²</p> <p><u>Melko harvinainen</u> DRESS²</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Lihashyökkös² Lihaskrampit Luukipu¹ Kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu^{1,2}) Raajakipu Lihaskipu Nivelkipu¹</p> <p><u>Yleinen</u> Nivelten turvotus</p>	<p><u>Yleinen</u> Lihashyökkös² Luukipu¹ Kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu^{1,2})</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus</p>
Munuaiset ja virtsatie	<p><u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien)^{1,2}</p> <p><u>Yleinen</u> Verivirtsaisuus³ Virtsaupe Virtsanpidätyskyvyttömyys</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hankinnainen Fanconin oireyhtymä</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Munuaisten tubulusnekroosi</p>

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Sukupuolielimet ja Rinnat	<u>Yleinen</u> Erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys ^{1,2} Turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus) Kuume ^{1,2} Voimattomuus, Influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, myalgia, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset) <u>Yleinen</u> Rintakipu ^{1,2} Letargia	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys ^{1,2} <u>Yleinen</u> Perifeerinen turvotus Kuume ^{1,2} Voimattomuus
Tutkimukset	<u>Hyvin yleinen</u> Veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen	
Vammat ja Myrkytykset	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, Kontuusio ³	

¹ Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset sellaisilla multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa tai yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

² Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

³ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

⁴ Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa myeloomapotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet lenalidomidi-/deksametasonihoitoa verrokkiryhmiin verrattuna

⁵ Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia verrokkiryhmiin verrattuna

⁶ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

Monoterapian yhteenvedon taulukko

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 lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla¹

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset/ esiintyvyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) ²	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ² <u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) ² , keuhkoputkitulehdus

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{2,3} , neutropenia ^{2,3} , leukopenia, anemia ²	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{2,3} , neutropenia ^{2,3} , leukopenia, anemia ² <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{2,3}
Umpieritys	<u>Hyvin yleinen</u> Hypotyreoidismi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen <u>Yleinen</u> Raudan ylikuormitus, painon lasku	<u>Yleinen</u> Hyperglykemia ² , ruokahalun väheneminen
Psyykkiset häiriöt		<u>Yleinen</u> Mielialan vaihtelut ^{2,4}
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Huimaus, päänsärky <u>Yleinen</u> Parestesia	
Sydän		<u>Yleinen</u> Akuutti sydäninfarkti ^{2,3} , eteisvärinä ² , sydämen vajaatoiminta ²
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypertensio, hematooma	<u>Yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{2,3}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Nenäverenvuoto ³	
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli ² , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus <u>Yleinen</u> Suun kuivuus, dyspepsia	<u>Yleinen</u> Ripuli ² , pahoinvointi, hammassärky
Maksa ja sappi	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	<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 ² ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu ²
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta ²
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, 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
------------------------------	--	------------------------------

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

¹ Myelodysplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

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

² Ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

³ Haittavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina myelodysplastisia oireyhtymiä koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

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

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

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) ¹ , nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkokuume ¹ <u>Yleinen</u> Sinuiitti	<u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) ¹ , keuhkokuume ¹
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 ^{1,2} , tyvisolusyöpä ^{1,2}

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombositopenia ² , neutropenia ^{1,2} , leukopenia ¹ , anemia ¹ <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{1,2}	<u>Hyvin yleinen</u> Trombositopenia ² , neutropenia ^{1,2} , anemia ¹ <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{1,2} , leukopenia ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen, painon lasku, hypokalemia <u>Yleinen</u> Dehydraatio ¹	<u>Yleinen</u> Dehydraatio ¹ , 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> Kiertohuimaus	
Sydän		<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) ^{1,2} , sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypotensio ¹	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi ¹ , keuhkoembolia ^{1,2} , hypotensio ¹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus ¹	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus ¹
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli ¹ , pahoinvointi ¹ , oksentelu ¹ , ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu ¹	<u>Yleinen</u> Ripuli ¹ , vatsakipu ¹ , 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 ¹	<u>Yleinen</u> Selkäkipu, lihasheikkous ¹ , nivelkipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus ¹ , perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume ¹ , yskä) <u>Yleinen</u> Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Kuume ¹ , voimattomuus ¹ , väsymys

Manttelisolulyymfoomassa käytetty algoritmi:

- Manttelisolulyymfoomaa koskeva vaiheen 2 kontrolloitu tutkimus

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

¹ Ks. kohta 4.8 valittujen haattavaikutusten kuvaus

² Haattavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina manttelisolulymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

FL:n yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko

Seuraava taulukko perustuu päätutkimuksissa (NHL-007 ja NHL-008) kerättyihin tietoihin, jotka koskevat yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla saaneita FL:a sairastavia potilaita.

Taulukko 5: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haattavaikutukset FL:a sairastavilla potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haattavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haattavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Ylähengitysteiden infektio <u>Yleinen</u> Keuhkokuume ¹ Influenssa Keuhkoputkitulehdus Sinuiitti Virtsatieinfektio	<u>Yleinen</u> Keuhkokuume ¹ Sepsis ¹ Keuhkotulehdus Keuhkoputkitulehdus Suolitulehdus Sinuiitti Virtsatieinfektio Selluliitti ¹
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Hyvin yleinen</u> TFR ² <u>Yleinen</u> Okasolusyöpä ^{1,2,3}	<u>Yleinen</u> Tyvisolusyöpä ^{1,2}
Veri ja Imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{1,2} Anemia ¹ Trombosytopenia ² Leukopenia ⁴ Lymfosytopenia ⁵	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{1,2} <u>Yleinen</u> Anemia ¹ Trombosytopenia ² Kuumeinen neutropenia ¹ Pansytopenia Leukopenia ⁴ Lymfosytopenia ⁵

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Aineenvaihdunta Ja ravitseminen	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen, Hypokalemia <u>Yleinen</u> Hypofosfatemi Dehydraatio	<u>Yleinen</u> Dehydraatio Hyperkalsemia ¹ Hypokalemia Hypofosfatemia Hyperurikemia
Psyykkiset Häiriöt	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus Unettomuus	
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky Huimaus <u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia Dysgeusia	<u>Yleinen</u> Pyörtyminen
Sydän	<u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö ¹	
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypotensio	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia ^{1,2} Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus ¹ Yskä <u>Yleinen</u> Suun ja nielun kipu Kuulohäiriö	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus ¹
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Vatsakipu ¹ Ripuli, Ummetus Pahoinvointi Oksentelu Dyspepsia <u>Yleinen</u> Ylävatsakipu Suun tulehdus Suun kuivuus	<u>Yleinen</u> Vatsakipu ¹ Ripuli Ummetus Suun tulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma ⁶ Kutina <u>Yleinen</u> Ihon kuivuminen Yöhikoilu Punoitus	<u>Yleinen</u> Ihottuma ⁶ Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit Selkäkipu Nivelkipu	<u>Yleinen</u> Lihashyökkäys Niskakipu

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
	<u>Yleinen</u> Raajakipu Lihasheikkous Luusto- ja lihaskivut Lihaskipu Niskakipu	
Munuaiset ja virtsatie		<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Kuume, Väsymys, Voimattomuus, Perifeerinen turvotus <u>Yleinen</u> Yleinen huonovointisuus, Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Väsymys Voimattomuus
Tutkimukset	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> Painon lasku, Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	

Folikulaarisessa lymfoomassa käytetty algoritmi:

- Kontrolloitu vaiheen 3 tutkimus:
 - o NHL-007-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet haittapahtumat, joita esiintyi $\geq 5,0$ %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidia saavilla oli vähintään 2,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä - (turvallisuspotilasjoukko)
 - o NHL-007-tutkimuksen asteen 3/4 haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet asteen 3 tai 4 haittapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidia saavilla oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä - (turvallisuspotilasjoukko)
 - o NHL-007-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä - (turvallisuspotilasjoukko)
- Follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla tehty yhden hoitoryhmän käsittävä vaiheen 3 tutkimus:
 - o NHL-008-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet haittapahtumat, joita esiintyi $\geq 5,0$ %:lla tutkittavista
 - o NHL-008-tutkimuksen asteen 3/4 haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet asteen 3 tai 4 haittapahtumat, joita raportoitiin $\geq 1,0$ %:lla tutkittavista
 - o NHL-008-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittapahtumat, joita raportoitiin $\geq 1,0$ %:lla tutkittavista

¹ Vakavina raportoidut haittapahtumat follikulaarista lymfoomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa

² Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

³ Koskee vain vakavia haittavaikutuksia

⁴ Leukopenia on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: leukopenia ja valkosolumäärän lasku

⁵ Lymfopenia on kattoterminä haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: lymfopenia ja lymfosyyttimäärän lasku

⁶ Ihottuma on kattoterminä haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma

Haittavaikutustaulukko: Markkinoille tulon jälkeiset haittavaikutukset

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

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

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Tuntematon</u> Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusun ja hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen	<u>Tuntematon</u> Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusun ja hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		<u>Harvinainen</u> TLS
Veri ja Imukudos	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio ¹ <u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio ¹
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Melko harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti	<u>Harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti <u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus Maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat) ¹
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta ¹ Toksinen maksatulehdus ¹ Sytolyttinen maksatulehdus ¹ Kolestaattinen maksatulehdus ¹ Sekamuotoinen sytolyyttinen/kolestaattinen maksatulehdus ¹	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta ¹ Toksinen maksatulehdus ¹

Elinjärjestelmä/ Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3-4 haittavaikutukset/yleisyys
Iho ja ihonalainen kudος		<u>Melko harvinainen</u> Angioedeema <u>Harvinainen</u> Stevens-Johnsonin oireyhtymä ¹ Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹ <u>Tuntematon</u> Leukosytoklastinen vaskuliitti DRESS ¹

¹ 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 epämuodostumia apinoissa, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia (ks. kohta 4.6 ja 5.3). Jos lenalidomidia käytetään raskauden aikana, lenalidomidilla on odotettavasti teratogeeninen vaikutus ihmisiin.

Neutropenia ja trombosytopenia

- NDMM: 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).

- NDMM: 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 %).

- NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

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

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmän käyttöön NDMM:a sairastavien potilaiden hoitoon

liittyy pienempi 3. ja 4. asteen trombositopenian esiintyvyys (8,1 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoitoon (11,1 %).

- NDMM: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön NDMM:a sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (34,1 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna 13MPp+p-hoitoon (7,8 %). Myös 4. asteen kuumeisen neutropenian esiintyvyyden havaittiin olevan suurempi (1,7 % MPR+R/MPR+p-hoidossa vs. 0,0 % MPp+p-hoidossa).

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön NDMM:a sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen trombositopenian esiintyvyys (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoitoon (13,7 %).

- Multipple myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
Multipple myeloomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (5,1 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeellä/deksametasonilla hoidetuista potilaista).
4. asteen kuumeisiä neutropeniajaksoja havaittiin harvoin (0,6 %:lla lenalidomidilla/deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä/deksametasonilla hoidetuista potilaista).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipple 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/deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombositopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombositopeniaa lumelääkkeellä/deksametasonilla hoidetuista potilaista).

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

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

- Potilaat, joilla on FL

FL:a sairastaville potilailla annettavaan lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon liittyy suurempi asteen 3 tai 4 neutropenian ilmaantuvuus (50,7 % lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavilla potilailla vs. 12,2 % lumelääke/rituksimabihoitoa saavilla potilailla). Kaikki asteen 3 tai 4 neutropeniatapaukset korjautuivat, kun hoito keskeytettiin, annosta pienennettiin ja/tai potilaalle annettiin tukihoitoa kasvutekijöillä. Lisäksi havaittiin harvoin kuumeista neutropeniaa (2,7 %:lla lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavista potilaista vs. 0,7 %:lla lumelääke/rituksimabihoitoa saavista potilaista).

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon liittyi myös suurempi asteen 3 tai 4 trombositopenian ilmaantuvuus (1,4 % lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavilla potilailla vs. 0 % lumelääke/rituksimabihoitoa saavilla potilailla).

Laskimotromboembolia

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

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

Sydäninfarkti

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

Verenvuotohäiriöt

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

Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisten reaktioiden tapauksia mukaan lukien angioödeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia (ks. kohta 4.4).

Uudet primaarikasvaimet

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

AML

- Multipple myelooma

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

- Myelodysplastiset oireyhtymät

Lähtötilanteen muuttajat, mukaan lukien kompleksinen sytogenetiikka ja TP53-mutaatio, liittyvät taudin etenemiseen AML:ksi, jos potilas on riippuvainen verensiirroista ja hänellä on 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-analysissä lenalidomidin käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon arvioitu 2 vuoden etenemisluku AML:ksi oli 27,5 %, jos potilas oli IHC-p53-positiivinen, ja 3,6 %, jos potilas oli IHC-p53-negatiivinen (p = 0,0038). IHC-p53-positiivisten potilaiden taudin havaittiin etenevän AML:ksi harvemmin, jos potilas saavutti vasteena riippumattomuuden verensiirrosta (TI) (11,1 %), verrattuna niihin, joilla vastetta ei saatu (34,8 %).

Maksahäiriöt

Seuraavia valmisteen markkinoille tulon jälkeisiä haittavaikutuksia on raportoitu (esiintymistiheys tuntematon): akuutti maksan vajaatoiminta ja kolestaasi (kumpikin saattaa johtaa potilaan kuolemaan),

toksinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen hepatiitti.

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysiä 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).

TFR ja TLS

Tutkimuksessa MCL-002 syöpäoireet ja -löydökset pahenivat tilapäisesti noin 10 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista potilaista verrattuna verrokkiryhmän 0 %:iin. Suurin osa näistä tapahtumista esiintyi hoitosykliä 1, kaikki arvioitiin hoitoon liittyviksi ja suurin osa raporteista koski 1. tai 2. asteen haittavaikutusta. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulyymfoomia osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat kookkaita (vähintään yksi 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 vaikeusasteen 1 tai 2 haittavaikutusta, ja kaikki niistä arvioitiin hoitoon liittyneiksi. Suurin osa tapahtumista ilmaantui hoitosykliä 1. Tuumorilyysioireyhtymää ei raportoitu tutkimuksessa MCL-001 (ks. kohta 4.4).

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 ensisijassa hematologinen. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit. ATC-koodi: L04 AX04

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 1 -proteiinin säätelijä (Roc1). Hematopoieettisissa soluissa lenalidomidin sitoutuminen Cereblon-proteiiniin rekrytoi Aiolos- ja Ikaros-substraattiproteiineja, jotka ovat lymfoidisia transkriptiotekijöitä, mikä johtaa niiden ubikitinaatioon ja myöhempään hajoamiseen, joka puolestaan johtaa suoriin sytotoksisiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Lenalidomidi estää erityisesti tiettyjen hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja edistää niiden apoptoosia (mukaan lukien multippelin myelooman plasmaklasvaimet, FL:n kasvainsolut ja ne, joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) välittämää immunitettä ja lisää NK-, T- ja NKT-solujen määrää.

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmä lisää FL:ssa vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) ja suoraa kasvaimen apoptoosia. Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla on del(5q)-deleetio, lenalidomidi estää poikkeavaa kloonin valikoivasti lisäämällä del(5q)-solujen apoptoosia.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kuudessa äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa, kahdessa relapsoitunutta, hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa, yhdessä myelodysplastisia oireyhtymiä koskevassa vaiheen 3 ja vaiheen 2 tutkimuksessa, yhdessä manttelisolulyymfoomaa koskevassa vaiheen 2 tutkimuksessa sekä yhdessä indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa ja vaiheen 3b tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

NDMM

- Ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto
Lenalidomidiylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CALGB 100104 ja IMF 2005-02), joissa oli kaksi tutkimushaaraa.

CALGB 100104

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli etenemisvapaa elinaika (PFS, progression-free survival) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksessa ei selvitetty vaikutusta yleisen eloonjäämisen päätetapahtumaan. Yhteensä 460 potilasta satunnaistettiin: 231 potilasta lenalidomidiryhmään ja 299 potilasta lumelääkeryhmään. Demografia ja sairauden piirteet olivat tasapainossa ryhmien välillä.

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

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

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

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

Taulukko 7: Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Lenalidomidi (N = 231)	Lumelääke (N = 229)
Tutkijan arvioima PFS		
PFS:n mediaani ¹ kuukausina (CI 95 %) ²	56,9 (41,9 - 71,7)	29,4 (20,7 - 35,5)
HR (CI 95 %) ³ ; p-arvo ⁴	0,61 (0,48 - 0,76); < 0,001	
PFS2⁵		
PFS2:n mediaania ¹ kuukausina (CI 95 %) ²	80,2 (63,3 - 101,8)	52,8 (41,3 - 64,0)
HR (95 % CI) ³ ; p-arvo ⁴	0,61 (0,48 - 0,78); < 0,001	
Yleinen eloonjääminen		
OS:n mediaani ¹ kuukausina (CI 95 %) ²	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0 - 102,7)
8 vuoden eloonjäämisprosentti (keskivirhe)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR (CI 95 %) ³ ; p-arvo ⁴	0,61 (0,46 - 0,81); < 0,001	
Seuranta		
Mediaani ⁶ (min, max) kuukausina: kaikki eloon jääneet potilaat	81,9 (0,0 - 119,8)	81,0 (4,1 - 119,5)

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

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

² Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

³ Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

⁴ P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

⁵ Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2). Lenalidomidi, jota sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkeryhmästä siirtyneet tutkittavat saivat ennen sairauden etenemistä, ei ollut toisen linjan hoitoa.

⁶ 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

kantasolusiiirre ja jotka olivat hematologisen toipumisen aikaan saavuttaneet vähintään vakaan vasteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lenalidomidilla tai lumelääkkeellä (10 mg vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28; jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annoskokoa rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan vuorokaudessa). Tämän jälkeen annettiin kahden lenalidomidikuurin vakautushoito (25 mg vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1–28). Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

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

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

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

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

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

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

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

Lenalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (Rvd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–14, bortetsomibia 1,3 mg/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 lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitosykliä annettiin enintään kuusi (18 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomidia 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 elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 523 potilasta, joista 263 potilasta satunnaistettiin RVD-ryhmään ja 260 potilasta Rd-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa oli tasapainotettu hyvin hoitoryhmien välillä.

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

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

Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

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

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

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

² Mediaanin kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli.

³ Perustuu osittamattomaan Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin hoitoryhmiin (RVD:Rd) liittyneitä riskifunktioita.

⁴ P-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

⁵ Seuranta-ajan mediaani laskettiin satunnaistamispäivämäärästä. Tiedonkeruun katkaisupiste: 1.12.2016.

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

- Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa, kolmihaaraisessa monikeskustutkimuksessa (MM-020) potilailla, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita tai jos he olivat iältään tätä nuorempia, he eivät olleet soveltuneet kantasolusiirtoon siksi, että he kieltäytyivät

kantasolusiirrosta tai kantasolusiirto ei ole potilaalle saatavissa kustannusten tai jonkin muun syyn vuoksi. Tutkimuksessa (MM-020) lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (Rd), jota annettiin 2 eripituisena jaksone (taudin etenemiseen saakka [Rd-ryhmä] tai enintään kahdeksanatoista 28 vuorokauden pituisena hoitosyklinä [72 viikkoa, Rd18-ryhmä]), verrattiin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään (MPT), jota annettiin enintään kahtentoista 42 vuorokauden pituisena hoitosyklinä (72 viikkoa). Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat jaettiin satunnaistamisen yhteydessä iän (≤ 75 vuotta vs. > 75 vuotta), ISS-vaiheen (ISS-vaiheet I ja II vs. ISS-vaihe III) ja maan mukaan.

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elin aika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 1623 potilasta, joista 535 potilasta satunnaistettiin Rd-ryhmään, 541 potilasta Rd18-ryhmään ja 547 potilasta MPT-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa oli tasapainotettu hyvin kaikissa 3 ryhmässä. Tutkittavilla oli yleisesti ottaen pitkälle edennyt sairaus: koko tutkimuspopulaatiosta, 41 %:lla oli ISS-vaihe III ja 9 %:lla vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Iän mediaani kolmessa ryhmässä oli 73 vuotta.

PFS:ää, PFS2:ta ja yleistä eloonjäämistä (OS) koskeva päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisupiste 3. maaliskuuta 2014), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 45,5 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 9:

Taulukko 9. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Tutkijan arvioima PFS - (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ¹ , kuukautta (95 % CI) ²	26,0 (20,7 - 29,7)	21,0 (19,7 - 22,4)	21,9 (19,8 - 23,9)
HR (95 % CI) ³ ; p-arvo ⁴			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59 - 0,80); $< 0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61 - 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86 - 1,14); 0,866		
PFS2⁵ - (kuukautta)			
PFS2-ajan mediaani ¹ , kuukautta (95 % CI) ²	42,9 (38,1 - 47,4)	40,0 (36,2 - 44,2)	35,0 (30,4 - 37,8)
HR (95 % CI) ³ ; p-arvo ⁴			
Rd vs MPT	0,74 (0,63 - 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78 - 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69 - 0,93); 0,004		
Yleinen eloonjääminen (kuukautta)			
OS-ajan mediaani ¹ , kuukautta (95 % CI) ²	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR (95 % CI) ³ ; p-arvo ⁴			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62 - 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75 - 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69 - 0,99); 0,034		
Seuranta (kuukautta)			

Mediaani ⁶ (pienin, suurin): kaikki potilaat	40,8 (0,0 - 65,9)	40,1 (0,4 - 65,7)	38,7 (0,0 - 64,2)
Myeloomavaste⁷ n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Yleinen vaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Vasteen kesto - (kuukautta)⁸			
Mediaani ¹ (95 % CI) ²	35,0 (27,9 - 43,4)	22,1 (20,3 - 24,0)	22,3 (20,2 - 24,9)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; d = pieniannoksinen deksametasoni; HR = riskisuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; P = prednisoni; PFS = etenemisvapaa elinaika; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; Rd = Rd-hoitoa annetaan taudin dokumentoituun etenemiseen saakka; Rd18 = Rd-hoitoa annetaan \geq 18 hoitosykliä; T = talidomidi; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*); vs. = verrattuna.

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

² Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

³ Perustuu Coxin verrannollisten riskitehteyksien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

⁴ P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

⁵ Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2)

⁶ Mediaani on yksiulotteinen tunnusluku, jota ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

⁷ Paras vastearvio tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määrittäminen), Tietojen katkaisupiste = 24.5.2013.

⁸ tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013

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

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin faasin 3 tutkimuksessa (MM-015), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kolmen rinnakkaisryhmän monikeskustutkimus, ja johon osallistui vähintään 65-vuotiaita potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli $<$ 2,5 mg/dl. Tutkimuksessa verrattiin lenalidomidin käyttöä yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa joko ylläpitohoitona annetun lenalidomidihoidon kanssa tai ilman ylläpitohoitona annettua lenalidomidihoidon taudin etenemiseen saakka verrattiin melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon enintään 9 hoitosyklin ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat ositettiin satunnaistamalla iän (\square 75 vuotta vs. $>$ 75 vuotta) ja vaiheen mukaan (ISS; vaiheet I ja II vs. vaihe III).

Tutkimuksessa tutkittiin MPR-yhdistelmähoitoon (0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4; 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden pituisten 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 pituisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli PFS. Tutkimukseen otettiin yhteensä 459 potilasta, joista 152 potilasta satunnaistettiin MPR+R-ryhmään, 153 potilasta MPR+p-ryhmään ja 154 potilasta MPP+p-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa kaikissa 3 ryhmässä; noin 50 %:lla kuhunkin ryhmään satunnaistetuista potilaista oli seuraavat ominaisuudet: ISS-vaihe III ja kreatiniinipuhdistuma $<$ 60 ml/min. Iän mediaani MPR+R- ja MPR+p-ryhmissä oli 71 vuotta ja MPP+p-ryhmässä 72 vuotta.

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

Taulukko 10. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ¹ , kuukautta (95 % CI)	27,4 (21,3 - 35,0)	14,3 (13,2 - 15,7)	13,1 (12,0 - 14,8)
HR (95 % CI); p-arvo			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27 - 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35 - 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp+p	0,78 (0,60 - 1,01); 0,059		
PFS2 - (kuukautta)²			
PFS2-ajan mediaani ¹ , kuukautta (95 % CI)	39,7 (29,2 - 48,4)	27,8 (23,1 - 33,1)	28,8 (24,3 - 33,8)
HR (95 % CI); p-arvo			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54 - 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59 - 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp+p	0,92 (0,71 - 1,19); 0,051		
Yleinen eloonjääminen (kuukautta)			
OS-ajan mediaani, kuukautta ¹ (95 % CI)	55,9 (49,1 - 67,5)	51,9 (43,1 - 60,6)	53,9 (47,3 - 64,2)
HR (95 % CI); p-arvo			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70 - 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65 - 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp+p	1,07 (0,79 - 1,45); 0,67		
Seuranta (kuukautta)			
Mediaani (pienin, suurin): kaikki potilaat	48,4 (0,8 - 73,8)	46,3 (0,5 - 71,9)	50,4 (0,5 - 73,3)
Paras tutkijoiden arvioima myelooman vasteluku n (%)			
Täydellinen vaste (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Osittainen vaste (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Vakaa tauti (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei estimoitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukautta)			
Mediaani ¹ (95 % CI)	26,5 (19,4 - 35,8)	12,4 (11,2 - 13,9)	12,0 (9,4 - 14,5)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; M = melfalaani; OS = yleinen eloonjääminen; p = lumelääke; P = prednisoni; PD = taudin eteneminen; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; SD = vakaa sairaus; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*).

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

² PFS2 (eksploraatiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikaan mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myelooman hoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan

NDMM:a koskevat tukevat tutkimukset

Faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 NDMM:a sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään. Lenalidomidia/normaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden

pituisten hoitosykliden vuorokausina 1-21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa ensimmäisen neljän 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin vuorokausina 1-4, 9-12 ja 17-20.

Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisen hoitosykliden vuorokausina 1-21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden pituisen hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä tutkimuslääkityksen anto keskeytettiin vähintään kerran 20 potilaalla (9,1 %) verrattuna 65 potilaaseen (29,3 %) lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saaneessa haarassa.

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

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

Multipple myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

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

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

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

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

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

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

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

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

Päätetapahtuma	len/dex (N = 353)	lumelääke/dex (N = 351)	
Aika taudin alkuun			Suhteellinen riski (95 % CI), p-arvo¹
Mediaaniaika taudin etenemiseen (95 % CI), viikkoa	60,1 (44,3 - 73,1)	20,1 (17,7 - 20,3)	0,350 (0,287 - 0,426), p < 0,001
Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä (95 % CI), viikkoa	48,1 (36,4 - 62,1)	20,0 (16,1 - 20,1)	0,393 (0,326 - 0,473), p < 0,001
Yleinen eloonjäämismediaani (95 % CI), viikkoa Yhden vuoden yleinen eloonjäämisluku	164,3 (145,1 - 192,6) 82 %	136,4 (113,1 - 161,7) 75 %	0,833 (0,687 - 1,009), p = 0,045
Vaste			Vetosuhde (95 % CI), p-arvo²
Yleinen vaste n (%) Täydellinen vaste n (%)	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 (3,97 - 7,71), p < 0,001 6,08 (3,13 - 11,80), p < 0,001

¹ Kaksisuuntainen log rank -testi vertaamalla eloonjääntilukuja hoitoryhmien välillä.

² Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla on verensiirrosta riippuvainen anemia, jonka synnä on pienen tai keskisuuren riskin (riskitason 1) myelodysplastinen oireyhtymä, johon liittyy sytogeneettisenä poikkeavuutena 5q-deleetio ja johon saattaa liittyä muita sytogeneettisiä poikkeavuuksia. Arviot tehtiin kahdessa pääasiallisessa tutkimuksessa: vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa 3 hoitoryhmän monikeskustutkimuksessa, jossa potilaille annettiin joko kaksi annosta lenalidomidia suun kautta (10 mg ja 5 mg) tai lumelääkettä (MDS-004), ja vaiheen 2 yhden hoitoryhmän avoimessa monikeskustutkimuksena toteutetussa lenalidomiditutkimuksessa (10 mg) (MDS-003).

Alla olevat tulokset edustavat MDS-003- ja MDS-004-tutkimuksissa tutkittua koko intent-to-treat- potilasjoukkoa; potilasjoukosta, jolla oli yksittäinen deleetio (5q), on esitetty tulokset myös erikseen.

MDS-004-tutkimuksessa, jossa 205 potilasta satunnaistettiin yhdenvertaisesti saamaan 10 mg tai 5 mg lenalidomidia tai lumelääkettä, tehon ensisijainen analyysi koostui 10 mg:n ja 5 mg:n lenalidomidiryhmissä ja lumelääkeryhmässä riippumattomuuteen verensiirrosta liittyvien vasteiden vertaamisesta (16–52 viikon kaksoissokkoutettu vaihe ja enimmillään yhteensä 156 viikon avoin vaihe). Potilaan hoito lopetettiin, jos vähäistäkään punasoluvastetta ei todettu 16 viikon kuluttua.

Potilaat, joilla todettiin edes vähäinen punasoluvaste, saivat jatkaa hoitoa kunnes punasoluarvot huononivat uudelleen, tauti eteni tai ilmaantui häiritsevää toksisuutta. Potilaat, jotka saivat aluksi lumelääkettä tai 5 mg lenalidomidia, eikä heillä esiintynyt vähäistäkään punasoluvastetta 16 viikon hoidon jälkeen, saivat siirtyä lumelääkkeestä 5 mg:n lenalidomidihoidon tai jatkaa lenalidomidihoidon suuremmalla annoksella (5–10 mg).

MDS-003-tutkimuksessa, jossa 148 potilasta sai lenalidomidia 10 mg:n annoksina, tehon ensisijaisessa analyysissä arvioitiin lenalidomidihoidon tehoa hematopoeesin paranemiseen tutkimuspotilailla, joilla oli pienen tai keskisuuren riskin (riskitason 1) myelodysplastisia oireyhtymiä.

Taulukko 12. Yhteenveto tehon tuloksista – tutkimukset MDS-004 (kaksoissokkovihe) ja MDS-003, intent-to-treat-potilasjoukko

Päätetapahtuma	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg ¹ N = 69	5 mg ² N = 69	Lumelääke ³ N = 67	10 mg N = 148
Verensiirrosta riippumaton (≥ 182 vrk) ⁴	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Verensiirrosta riippumaton (≥ 56 vrk) ⁴	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Verensiirrosta riippumattomuuteen kuluvan ajan mediaani (viikkoa)	4,6	4,1	0,3	4,1
Verensiirrosta riippumattomuuden keston mediaani (viikkoa)	NR ⁵	NR	NR	114,4
Hgb:n suurenemisen mediaani, g/l	6,4	5,3	2,6	5,6

¹ 10 mg lenalidomidia 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 saaneet tutkimuspotilaat

² 5 mg lenalidomidia 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28 saaneet tutkimuspotilaat

³ Suurin osa lumelääkettä saaneista potilaista lopetti kaksoissokkoutetun hoidon tehon puutteen vuoksi 16 hoitoviikon jälkeen ennen avoimeen vaiheeseen siirtymistä

⁴ Liittyy hemoglobiinipitoisuuden suurenemiseen ≥ 10 g/l

⁵ Ei saavutettu (so. mediaania ei saavutettu)

MDS-004-tutkimuksessa huomattavasti suurempi osa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavista potilaista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli riippumattomuus verensiirroista (> 182 vuorokautta), 10 mg:n lenalidomidihoidon yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen (55,1 % vs. 6,0 %). Niiden 47 potilaan joukosta, joilla oli sytogeneettisenä poikkeavuutena yksittäinen deletio (5q) ja jotka saivat 10 mg:n lenalidomidihoidoa, 27 potilasta (57,4 %) saavutti riippumattomuuden punaverisolusiirroista.

Ajan mediaani riippumattomuuteen verensiirroista oli 10 mg:n lenalidomidihoidoa saaneiden ryhmässä 4,6 viikkoa. Verensiirroista riippumattomuuden kestoajan mediaania ei saavutettu missään hoitoryhmässä, mutta sen tulisi olla lenalidomidia saaneilla tutkimuspotilailla yli 2 vuotta. Hemoglobiinipitoisuuden (Hgb) suurenemisen mediaani hoitoa edeltävästä tilanteesta oli 10 mg:n hoitoryhmässä 64 g/l.

Tutkimuksen muita päätetapahtumia olivat sytogeneettinen vaste (10 mg:n hoitoryhmässä havaittiin voimakkaampia sytogeneettisiä vasteita 30,0 %:lla tutkimuspotilaista ja vähäisempiä sytogeneettisiä vasteita 24,0 %:lla tutkimuspotilaista), terveyteen liittyvän elämänlaadun arviointi (Health Related Quality of Life, HRQoL) ja sairauden eteneminen akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi. Sytogeneettisen vasteen ja HRQoL:n tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisten päätetapahtumien löydösten kanssa ja olivat lenalidomidihoidossa paremmat lumelääkkeeseen verrattuna.

MDS-003-tutkimuksessa suuri osa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastaneista potilaista saavutti riippumattomuuden verensiirroista (> 182 vuorokautta) 10 mg:n lenalidomidiannoksia saadessaan (58,1 %). Verensiirroista riippumattomuuteen kuluvan ajan mediaani oli 4,1 viikkoa. Verensiirroista riippumattomuuden kestoajan mediaani oli 114,4 viikkoa. Hemoglobiinipitoisuuden (Hgb) suurenemisen mediaani oli 56 g/l. Voimakkaampi sytogeneettinen vaste havaittiin 40,9 %:lla potilaista ja vähäisempi sytogeneettinen vaste 30,7 %:lla potilaista.

Suuri osa potilaista, jotka otettiin mukaan tutkimuksiin MDS-003 (72,9 %) ja MDS-004 (52,7 %), oli saanut aikaisemmin erytropoieesia stimuloivia lääkkeitä.

MDS-004-tutkimuksessa huomattavasti suurempi osa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavista potilaista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli riippumattomuus verensiirroista

(> 182 vuorokautta), 10 mg:n lenalidomidihoidon yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen (55,1 % vs. 6,0 %). Niiden 47 potilaan joukosta, joilla oli sytogeneettisenä poikkeavuutena yksittäinen deletio (5q) ja jotka saivat 10 mg:n lenalidomidihoidoa, 27 potilasta (57,4 %) saavutti riippumattomuuden punaverisolusiirroista.

Ajan mediaani riippumattomuuteen verensiirroista oli 10 mg:n lenalidomidihoidoa saaneiden ryhmässä 4,6 viikkoa. Verensiirroista riippumattomuuden kestoajan mediaania ei saavutettu missään hoitoryhmässä, mutta sen tulisi olla lenalidomidia saaneilla tutkimuspotilailla yli 2 vuotta.

Hemoglobiinipitoisuuden (Hgb) suurenemisen mediaani hoitoa edeltävästä tilanteesta oli 10 mg:n hoitoryhmässä 64 g/l.

Tutkimuksen muita päätetapahtumia olivat sytogeneettinen vaste (10 mg:n hoitoryhmässä havaittiin voimakkaampia sytogeneettisiä vasteita 30,0 %:lla tutkimuspotilaista ja vähäisempiä sytogeneettisiä vasteita 24,0 %:lla tutkimuspotilaista), terveyteen liittyvän elämänlaadun arviointi (Health Related Quality of Life, HRQoL) ja sairauden eteneminen akuutiksi myeloiseksi leukemiaksi.

Sytogeneettisen vasteen ja HRQoL:n tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisten päätetapahtumien löydösten kanssa ja olivat lenalidomidihoidossa paremmat lumelääkkeeseen verrattuna.

MDS-003-tutkimuksessa suuri osa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastaneista potilaista saavutti riippumattomuuden verensiirroista (> 182 vuorokautta) 10 mg:n lenalidomidiannoksia saadessaan (58,1 %). Verensiirroista riippumattomuuteen kuluvan ajan mediaani oli 4,1 viikkoa. Verensiirroista riippumattomuuden kestoajan mediaani oli 114,4 viikkoa.

Hemoglobiinipitoisuuden (Hgb) suurenemisen mediaani oli 56 g/l. Voimakkaampi sytogeneettinen vaste havaittiin 40,9 %:lla potilaista ja vähäisempi sytogeneettinen vaste 30,7 %:lla potilaista.

Suuri osa potilaista, jotka otettiin mukaan tutkimuksiin MDS-003 (72,9 %) ja MDS-004 (52,7 %), oli saanut aikaisemmin erytropoieesia stimuloivia lääkkeitä.

Manttelisolulyymfooma

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta verrattiin manttelisolulyymfoomapotilailla vaiheen 2, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkijan valitseman monoterapian tehoon ja turvallisuuteen sellaisilla potilailla, joiden tauti ei reagoinut hoitoon viimeisimmässä hoito-ohjelmassa tai joiden tauti oli uusiutunut 1–3 kertaa (tutkimus MCL-002).

Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita potilaita, joiden manttelisolulyymfooma oli histologisesti varmistettu ja tauti oli tietokonekerroskuvauksella todettavissa. Edellytyksenä oli, että potilaat olivat aiemmin saaneet asianmukaista hoitoa vähintään yhdellä solunsalpaajayhdistelmällä. Potilaat eivät myöskään saaneet tutkimuksen sisäänottovaiheessa soveltua intensiiviseen kemoterapiaan ja/tai elinsiirtoon. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko lenalidomidi- tai verrokkiryhmään. Tutkijan valitsema hoito valittiin ennen satunnaistamista ja se koostui joko klorambusiili-, sytarabiini-, rituksimabi-, fludarabiini- tai gemsitabiinimonoterapiasta.

Lenalidomidia annettiin suun kautta 25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien 21 ensimmäisenä päivänä (päivä 1 – päivä 21) kunnes tauti eteni tai kunnes ilmaantui haittaavaa toksisuutta. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat aloittivat lenalidomidihoidon pienemmällä 10 mg:n vuorokausiannoksella saman hoitoaikataulun mukaisesti.

Potilaiden demografiset ominaisuudet olivat lähtötilanteessa verrannolliset lenalidomidi- ja verrokkiryhmän välillä. Kummankin potilasjoukon iän mediaani oli 68,5 vuotta, ja mies- ja naispotilaiden osuus oli verrannollinen. ECOG-suorituskykyluokka (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli ryhmien välillä verrannollinen, samoin olivat aikaisempien hoitojen lukumäärät.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa MCL-002 oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS).

Riippumaton arviointikomitea (*Independent Review Committee, IRC*) arvioi hoitoaikkeen mukaisen (*intent-to-treat, ITT*) potilasjoukon hoidon tehoa koskevat tulokset, jotka esitetään seuraavassa taulukossa 13.

Taulukko 13. Yhteenveto tehon tuloksista – tutkimus MCL-002, intent-to-treat -potilasjoukko

	Lenalidomidiryhmä N = 170	Verrokkiryhmä N = 84
PFS		
PFS-ajan mediaani^a [95 % CI]² (viikkoa)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekventiaalinen riskisuhde [95 % CI]⁵	0,61 [0,44, 0,84]	
Sekventiaalinen log-rank-testi, p-arvo ⁵	0,004	
Vaste¹, n (%)		
Täydellinen vaste (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Osittainen vaste (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Vakaa tauti (SD) ²	50 (29,4)	44 (52,4)
Taudin eteneminen (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Ei suoritettu/Puuttuu	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]³	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ⁴ [5,02; 19,37]
p-arvo ⁵	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % CI]³	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-arvo ⁵	0,043	
Vasteen kesto, mediaani¹ [95 % CI] (viikkoa)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Kokonaiseloonjäänti		
HR [95 % CI]³	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank-testi, p-arvo	0,520	

CI = luottamusväli; CRR = täydellinen hoitovaste; CR = täydellinen vaste; CRu = varmistamaton täydellinen vaste; DMC = Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat (hoitoaikkeen mukaiset); HR = riskisuhde; KM = Kaplan-Meier; MIPI = manttelisolulymfooman kansainvälinen ennusteindeksi (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = ei oleellinen; ORR = kokonaisvasteluku; PD = taudin eteneminen; PFS = elinajan ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; SCT = kantasolusiirto; SD: vakaa sairaus; SE = keskiarvo.

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

² Laskettiin elinajan mediaanin 95 %:n luottamusvälinä.

³ Keskiarvo ja mediaani ovat yksiulotteisia tunnuslukuja, joita ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

⁴ Osituksen muuttujia olivat aika diagnoosista ensimmäiseen annokseen (< 3 vuotta ja ≥ 3 vuotta), aika viimeisestä edeltävästä systeemisestä lymfoomahoidosta ensimmäiseen annokseen (< 6 kuukautta ja ≥ 6 kuukautta), aiempi kantasolusiirto (kyllä tai ei) ja MIPI lähtötilanteessa (pieni, kohtalainen ja suuri riski).

⁵ Sekventiaalinen testi perustui log-rank-testitilaston painotettuun keskiarvoon, joka saatiin otoskoon suurentamisen osittamattomasta log-rank-testistä ja primaarianalyysin osittamattomasta log-rank-testistä. Painotukset perustuvat kolmanteen DMC-kokoukseen mennessä havaittuihin tapahtumiin sekä havaittujen ja oletettavissa olevien tapahtumien eroon primaarianalyysin ajankohtana. Tässä on esitetty siihen liittyvä sekventiaalinen riskisuhde ja vastaava 95 %:n luottamusväli.

Tutkimuksen MCL-002 hoitoaikkeen mukaisessa potilasjoukossa (ITT-populaatio) kuolemat lisääntyivät 20 viikon kuluessa selvästi: lenalidomidiryhmässä 22/170 (13 %) ja verrokkiryhmässä 6/84 (7 %). Vastaavat luvut potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, olivat 16/81 (20 %) ja 2/28 (7 %) (ks. kohta 4.4).

FL

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

Lenalidomidia annettiin 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 21 ensimmäisen vuorokauden ajan 12 hoitosyklin ajan tai kunnes liiallista toksisuutta ilmeni. Rituksimabia annettiin 375 mg/m² kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Lähtötilanteen demografiset ja sairautteen liittyvät ominaisuudet olivat samankaltaisia kummassakin hoitoryhmässä.

Tutkimuksen ensisijainen tarkoitus oli verrata lenalidomidin tehoa yhdistelmähoidossa rituksimabin kanssa rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta asteen 1, 2 tai 3a FL:a tai marginaalivyöhykkeen lymfoomaa sairastavilla tutkittavilla. Tehon määrittäminen perustui elinaikaan ilman taudin etenemistä (PFS), joka oli tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja. PFS:n arvioinnista vastasi riippumaton arviointikomitea (*Independent Review Committee, IRC*), joka käytti arvioinnissa 2007 International Working Group (IWG) -vastekriteerejä lukuun ottamatta positroniemissiotomografiakuvausta (PET).

Tutkimuksen toissijaiset päätemuuttujat olivat lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoidon turvallisuuden vertaaminen rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään sekä lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoidon tehon vertaaminen rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään seuraavia muita tehomuuttujia käyttäen: kokonaisvasteluku (ORR), täydellinen vasteluku (CR) ja vasteen kesto (DoR) IWG 2007 -kriteerien mukaan lukuun ottamatta PET-kuvausta sekä yleinen eloonjääminen (OS).

Koko potilasjoukkoa (sekä FL että marginaalivyöhykkeen lymfooma) koskevat tulokset osoittivat tutkimuksen saavuttaneen ensisijaista päätetapahtumaa eli elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS) koskevan tavoitteensa mediaanikestoltaan 28,3 kuukauden seurannan jälkeen (riskisuhde 0,45 [95 %:n luottamusväli 0,33 - 0,61], p-arvo < 0,0001). Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilasjoukkoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14: Yhteenveto tehoa koskevista tiedoista follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla - tutkimus CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomidi ja rituksimabi (N = 147)	Lumelääke ja rituksimabi (N = 148)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (EMA:n sensurointisäännöt)		
PFS-ajan mediaani ¹ (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	39,4 (25,1 - ei arvioitavissa)	13,8 (11,2 - 16,0)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,40 (0,29 - 0,55) ²	
p-arvo	< 0,0001 ³	
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (EMA:n sensurointisäännöt)		
Objektiivinen vaste⁴ (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWG -vastekriteerit) 95 %:n luottamusväli⁶	118 (80,3) (72,9 - 86,4)	82 (55,4) (47,0 - 63,6)

Täydellinen vaste⁴, n (%) (IRC, 2007 IWG -vastekriteerit) 95 %:n luottamusväli ⁶	51 (34,7) (27,0 - 43,0)	29 (19,6) (13,5 - 26,9)
Vasteen kesto⁴ (mediaani) (kuukautta) 95 %:n luottamusväli ¹	36,6 (24,9 - ei arvioitavissa)	15,5 (11,2 - 25,0)
Yleinen eloonjääminen^{4,5} (OS)		
Yleinen elossaolo-osuus 2 vuoden kohdalla %	126 (85,9) (78,6 - 90,9)	114 (77,0) (68,9 - 83,3)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,49 (0,28 - 0,85) ²	
Seuranta		
Seuranta-ajan mediaanikesto (min., maks.) (kuukautta)	67,81 (0,5 - 89,3)	65,72 (0,6 - 90,9)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; IRC = independent review committee; IWGRC = international working group response criteria; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste.

¹ Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

² Riskisuhde ja sen luottamusväli perustuvat osittamattomaan Coxin verrannollisten riskitehtyysien malliin.

³ P-arvo perustuu log-rank-testiin.

⁴ Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat eivät ole α -kontrolloituja

⁵ Mediaanikestoltaan 66,14 kuukauden seuranta-ajan jälkeen 19 potilasta R2-ryhmässä ja 38 potilasta verrokkiryhmässä oli kuollut.

⁶ Tarkka luottamusväli binomijakaumalle.

FL rituksimabiin reagoimattomilla potilailla

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Tutkimukseen induktiohoitojaksoon, jossa lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmää annettiin 12 hoitosyklin ajan, osallistui yhteensä 232 vähintään 18-vuotiasta tutkittavaa, joilla oli tutkijan tai paikallisen patologin vahvistama histologisesti vahvistettu follikulaarinen lymfooma (aste 1, 2, 3a tai marginaalivyöhykkeen lymfooma). Tutkittavat, jotka tämän jakson lopussa olivat saavuttaneet täydellisen tai vahvistamattoman täydellisen vasteen (CR/CRu), osittaisen vasteen (PR) tai vakaan taudin (SD), satunnaistettiin ylläpitohoitojaksoon. Kaikki tutkimukseen otetut tutkittavat olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä systeemistä lymfoomahoitoa. NHL-007-tutkimuksesta poiketen NHL-008-tutkimukseen otettiin potilaita, jotka eivät olleet reagoineet rituksimabihoitoon (ei vastetta tai relapsi 6 kuukauden kuluessa rituksimabihoidosta) tai rituksimabin ja kemoterapian yhdistelmään.

Induktiohoitojaksossa lenalidomidia annettiin 20 mg toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan tai kunnes liiallista toksisuutta ilmeni, potilas perui suostumuksensa tai tauti eteni. Rituksimabia annettiin 375 mg/m² viikoittain ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) ja sen jälkeen joka toisen 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokautena 1 (hoitosykli 3, 5, 7, 9 ja 11) enintään 12 hoitosyklin ajan. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Esitetyt tiedot perustuvat yhden hoitoryhmän käsittänyttä induktiohoitojaksoa koskevaan välianalyysiin. Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli parhaan vasteen mukainen kokonaisvasteluku, joka määritettiin käyttämällä muokattuja 1999 International Working Group (IWG) -vastekriteerejä. Toissijainen tarkoitus oli arvioida muita tehomuuttuja, kuten vasteen kestoa (DoR).

Taulukko 15: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista (induktiohoitojakso) - tutkimus CC-5013-NHL-008

	Kaikki tutkittavat	FL:a sairastavat tutkittavat
--	---------------------------	-------------------------------------

	Yhteensä N = 187 ¹	Refraktorisuus rituksimabile: Kyllä N = 77	Refraktorisuus rituksimabile: Ei N = 110	Yhteensä N = 148	Refraktorisuus rituksimabile: Kyllä N = 60	Refraktorisuus rituksimabile: Ei N = 88
Kokonaisvaste luku (CR + CRu + PR), n (%)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
Täydellinen vasteluku (CR + CRu), n (%)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Vasteen saavuttaneet	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR)² oli ≥ 6 kuukautta (95 % CI)³	93,0 (85,1 - 96,8)	90,4 (73,0 - 96,8)	94,5 (83,9 - 98,2)	94,3 (85,5 - 97,9)	96,0 (74,8 - 99,4)	93,5 (81,0 - 97,9)
% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR)² oli ≥ 12 kuukautta (95 % CI)³	79,1 (67,4 - 87,0)	73,3 (51,2 - 86,6)	82,4 (67,5 - 90,9)	79,5 (65,5 - 88,3)	73,9 (43,0 - 89,8)	81,7 (64,8 - 91,0)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; CRu = varmistamaton täydellinen vaste; DoR = vasteen kesto; ORR = kokonaisvasteluku; PR = osittainen vaste.

¹ Ensijainen analysoitava potilasjoukko tässä tutkimuksessa oli ne potilaat, joilla induktiohoidon teho oli arvioitavissa (IEE-potilasjoukko).

² Vasteen keston määritelmä on aika (kuukautta) ensimmäisestä vasteesta (vähintään osittainen vaste [PR]) dokumentoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan, sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin.

³ Tilastotiedot perustuvat Kaplan-Meierin menetelmään. 95 %:n luottamusväli perustuu Greenwoodin kaavaan.

Huomautuksia: Analyysi koskee ainoastaan potilaita, jotka saavuttivat osittaisen vasteen (PR) tai sitä paremman vasteen induktiohoidon ensimmäisen antopäivän jälkeen ja ennen mahdollista ylläpitohoitajakson aikaista hoitoa ja induktiohoitajakson aikaista lymfoomahoitoa. Prosenttiosuus perustuu vasteen saavuttaneiden kokonaismäärään.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lenalidomidi-valmisteelle valmistekohtaisen vapautuksen, joka koskee kypsiin B-solujen kasvainten hoitoa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

Lenalidomidi imeytyy nopeasti suun kautta otettuna tyhjään vatsaan terveillä vapaaehtoisilla, ja plasman huippupitoisuus saavutetaan 0,5–2,0 tuntia annoksen jälkeen. Huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenevät suhteessa annoksen suurentamiseen sekä potilailla että terveillä vapaaehtoisilla. Useiden annosten anto ei aiheuta merkittävää lääkevalmisteen

kumuloitumista. Lenalidomidin S- ja R-enantiomeerien suhteelliset altistukset plasmassa ovat 56 % ja 44 %.

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

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että suun kautta annetun lenalidomidin imeytymisnopeus on multipplia myeloomaa, myelodysplastista oireyhtymää ja manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla samankaltainen.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

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

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

Annoksia 5–25 mg/vrk käytettäessä puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia terveillä vapaaehtoisilla ja vaihtelee multipplia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä tai manttelisolulymfoomaa sairastavilla potilailla 3–5 tuntiin.

lääkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lenalidomidin farmakokinetiikkaa tutkittiin muusta kuin syöpäsairaudesta johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Munuaisten toiminnan luokitteluun käytettiin tässä tutkimuksessa kahta menetelmää: 24 tunnin aikana mitattu virtsan kreatiniinipuhdistuma ja kreatiniinipuhdistuman arvioiminen Cockcroft-Gaultin kaavaa käyttäen. Tulokset osoittavat, että munuaistoiminnan heiketessä (< 50 ml/min) lenalidomidin kokonaispuhdistuma pienenee samassa suhteessa ja johtaa AUC-arvon suurenemiseen. AUC suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4-kertaiseksi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkimuspotilailla 5-kertaiseksi verrattuna niiden tutkimuspotilaiden ryhmään, jossa munuaisten toiminta oli normaali tai esiintyi lievää munuaisten vajaatoimintaa. Lenalidomidin puoliintumisaika pidentyi noin 3,5 tunnista henkilöillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min, yli 9 tuntiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt arvoon < 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan muuttanut lenalidomidin oraalista imeytymistä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli samankaltainen terveillä koehenkilöillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana 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 $> 1 - \leq 1,5$ x viitealueen yläraja tai ASAT $>$ viitealueen yläraja). Analyysit osoittivat, ettei lievä maksan vajaatoiminta vaikuta lenalidomidin puhdistumaan (altistukseen plasmassa). Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Muut sisäsyntyiset tekijät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei ruumiinpainolla (33–135 kg), sukupuolella, rodulla ja hematologisen syöpäsairauden tyypillä (multippeli myelooma, myelodysplastinen oireyhtymä tai manttelisolulyymfooma) ole kliinisesti oleellista vaikutusta lenalidomidin puhdistumaan aikuisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrsijöillä > 2000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75, 150 ja 300 mg/kg/vrk enintään 26 viikon ajan johti hoitoon liittyvän munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan lisääntymiseen kaikkien kolmen annoksen yhteydessä, merkittävimmin naarailla. Suurimman haitattoman annoksen (no observed adverse effect level, NOAEL) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta annettuna 4 ja 6 mg/kg/vrk enintään 20 viikon

ajan sai aikaan kuolleisuutta ja merkittävää toksisuutta (huomattava painon lasku, veren puna- ja valkosolujen sekä trombosyyttien väheneminen, monielinverenvuoto, maha-suolikanavan tulehdus sekä imukudos- ja luuydinatrofia). Apinoille toistuvasti suun kautta annettu 1 ja 2 mg/kg/vrk enintään yhden vuoden ajan aiheutti korjautuvia muutoksia luuytimen soluihin, myeloidisten/erytroidisten solujen suhteen vähäistä pienenemistä ja kateenkorvan surkastumista. Lievää veren valkosolumäärän suppressiota havaittiin annoksella 1 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurin piirtein samaa annosta ihmisellä perustuen AUC-vertailuihin.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460 (i))

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

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

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

Painomuste

Shellakka (E 904)

Propyleeniglykoli (E 1520)

Musta rautaoksidi (E 172)

Kaliumhydroksidi (E 525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

oPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoko: 7 tai 21 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsiaineita. Käsiaineet on tämän jälkeen riisuttava varovasti ihon altistumisen välttämiseksi ja laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin, joka hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kätet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita (ks. kohta 4.4).

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2023

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

Mantelcellslymfom

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

Folikulärt lymfom

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

För alla indikationer som beskrivs nedan:

- Dosen ändras på basis av kliniska och laboriemässiga fynd (se avsnitt 4.4).
- Dosjusteringar, under behandling och omstart av behandling, rekommenderas för att hantera trombocytopeni, neutropeni av grad 3 eller 4, eller annan toxicitet av grad 3 eller 4 som bedöms vara relaterad till lenalidomid.
- Vid neutropeni ska användning av tillväxtfaktorer övervägas i behandlingen av patienten.
- Om det har gått mindre än 12 timmar sedan patienten har glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten kan patienten ta dosen. Om det har gått mer än 12 timmar sedan patienten glömt att ta en dos vid den vanliga tidpunkten får patienten inte ta dosen utan ska ta nästa dos vid normal tidpunkt följande dag.

Dosering

Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

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

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

Rekommenderad dos

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

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

- *Dosminskningssteg*

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

¹ Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra.

- *Trombocytopeni*

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

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

- ANC – neutropeni

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

¹ Om neutropeni, enligt läkarens bedömning, är den enda toxiciteten vid någon dosnivå, starta behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och bibehålla dosnivån av lenalidomid.

För hematologisk toxicitet kan lenalidomiddosen återinsättas till nästa högre dosnivå (upp till startdosen) vid förbättring av benmärgsfunktionen (ingen hematologisk toxicitet under minst 2 cykler i följd: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ med ett 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 ($1,3 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta) två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagarscykel. För ytterligare information om dos, schema och dosjusteringar för läkemedel som administreras samtidigt med lenalidomid, se avsnitt 5.1 och motsvarande produktresumé. Upp till åtta 21-dagars behandlingscykler (24 veckors initial behandling) rekommenderas.

Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression

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

- Dosminskningssteg

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

¹ Dosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

- Trombocytopeni

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

- ANC – neutropeni

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

¹ Om, enligt läkarens bedömning, neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med G-CSF, och behåll dosnivån av lenalidomid.

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

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

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

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

¹ Om neutropeni, enligt läkarens bedömning, är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med G-CSF, och behåll dosnivån av lenalidomid.

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

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

Rekommenderad dos

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

– Dosminskningssteg

	Startdos 10 mg	Om dosen ökats (15 mg)¹
--	-----------------------	---

Dosnivå -1	5 mg	10 mg
Dosnivå -2	5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)	5 mg
Dosnivå -3	Inte tillämpligt	5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)
	Dosera inte under 5 mg (dag 1–21 var 28:e dag)	

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

– Trombocytopeni

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

• ANC - neutropeni

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

¹ Om neutropeni, enligt läkarens bedömning, är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med G-CSF, och behåll dosnivån av lenalidomid.

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

Rekommenderad dos

Den rekommenderade startdosen för lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler. Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen dag 1 - 4, 9 -12 och 17 -20 i varje 28-dagarscykel under de första 4 behandlingscyklerna och därefter 40 mg dagligen dag 1–4 var 28:e dag. Förskrivande läkare ska noga utvärdera vilken dos av dexametason som ska användas med hänsyn till patientens tillstånd och sjukdomsstatus.

- Dosminskningssteg

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

- Trombocytopeni

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

- 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 lenalidomid 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 omdöme, behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), och behåll dosnivån av lenalidomid.

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)

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

Rekommenderad dos

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

- Dosminskningssteg

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

- Trombocytopeni

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

- Absolut neutrofiltal (ANC) – neutropeni

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

Utsättning av lenalidomid

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

Mantelcellslymfom (MCL)

Rekommenderad dos

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

– Dosminskningssteg

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

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

– Trombocytopeni

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

– Absolut neutrofilital (ANC) – neutropeni

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

Folikulärt lymfom (FL)

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

Rekommenderad dos

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

– Dosminskningssteg

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

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

– Trombocytopeni

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

– ANC – neutropeni

När ANC	Rekommenderad åtgärd¹
Minskar till $< 1 \times 10^9/l$ i minst sju dagar eller minskar till $< 1 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller minskar till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -1) en gång dagligen.
För varje efterföljande minskning $< 1 \times 10^9/l$ i minst sju dagar eller minskning till $< 1 \times 10^9/l$ med åtföljande feber (kroppstemperatur $\geq 38,5$ °C) eller minskning till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomide och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3,) en gång dagligen. Ge inte doser under dosnivå -3

¹ Om neutropeni, enligt läkarens bedömning, är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta behandling med G-CSF.

Mantelcellslymfom (MCL) eller follikulärt lymfom (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 en nivå och behandlingen med lenalidomid fortsätta. Riklig intravenös vätsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärderna har normaliserats. Rasburikas kan behöva sättas in för att minska hyperurikemi. Eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren.

Hos patienter med klinisk TLS av grad 2 till 4 ska lenalidomid avbrytas och kemisk blodanalys utföras varje vecka eller när kliniskt indicerat. Riklig intravenös vätsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärderna har normaliserats.

Rasburikasbehandling och eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren. När TLS gått tillbaka till grad 0 kan lenalidomid återupptas med nästa lägre dos om läkaren bedömer att så är lämpligt (se avsnitt 4.4).

Inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction")

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

Alla indikationer

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

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

Särskilda populationer

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

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationsbehandling med lenalidomid tolererades sämre hos patienter med NDMM

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

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

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

– *Myelodysplastiskt syndrom*

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

– *Mantelcellslymfom*

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

– *FL*

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

– *Multipelt myelom*

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

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

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

– *Myelodysplastiskt syndrom*

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering
---------------------	--------------

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

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

– *Mantelcellslymfom*

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

– FL

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administrering

ngssätt

Oral

användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Graviditetsvarning

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

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

Kriterier för infertila kvinnor

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

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

Rådgivning

Lenalidomid är kontraindicerat för fertila kvinnor om inte samtliga följande villkor är 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 elimineringsstid, t.ex. nedsatt njurfunktion, måste alla manliga patienter som tar lenalidomid uppfylla följande villkor:

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

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

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

Preventivmetoder

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

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

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

På grund av den ökade risken för venös tromboemboli hos patienter med multipelt myelom som tar lenalidomid i kombinationsbehandling, och i mindre utsträckning hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom vilka behandlas med lenalidomid som monoterapi, rekommenderas inte kombinations-p-piller (se avsnitt 4.5).

Om patienten använder

kombinations-p-piller bör hon byta till någon av de effektiva metoder som förtecknas ovan.

Risken för venös tromboemboli kvarstår i 4–6 veckor efter avbrott av behandling med kombinations-p-piller.

Effekten av kontraceptiva steroider kan försämrats vid samtidig behandling med dexametason (se avsnitt 4.5).

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

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

Graviditetstest

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

Före inledning av behandling

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

Uppföljning och behandlingens slut

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

Ytterligare försiktighetsmått

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

Patienter får inte ge blod, sädesvätska eller sperma under behandlingen (inklusive under dosavbrott) samt i minst 7 dagar efter det att behandlingen med lenalidomid har avslutats.

Hälso- och sjukvårdspersonal samt vårdare ska använda engångshandskar vid hantering av blistern eller kapseln. Kvinnor som är gravida eller misstänker att de kan vara gravida ska inte hantera blistern eller kapseln (se avsnitt 6.6).

Utbildningsmaterial, förskrivnings- och dispenseringsrestriktioner

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

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

Andra varningar och försiktighetsmått

Hjärtinfarkt

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

Venösa och arteriella tromboemboliska händelser

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

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

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

Följaktligen ska patienter med kända riskfaktorer för tromboemboli, inklusive tidigare trombos, övervakas noga. Åtgärder ska vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi). Samtidig administrering av erythropoetiska medel eller tidigare anamnes med tromboemboliska händelser kan också öka risken för trombos hos dessa patienter.

Därför ska erytropoetiska medel eller andra medel som kan öka risken för trombos, t.ex. hormonersättningsterapi, användas med försiktighet hos patienter med multipelt myelom som får lenalidomid och dexametason. Användningen av erytropoetiska medel ska avbrytas om hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl.

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

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

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 cytopenier måste en fullständig blodbild, inklusive räkning och differentiering av leukocyter, räkning av trombocyter, bestämning av hemoglobin och hematokrit, tas vid baslinjen varje vecka under de första 8 veckorna med lenalidomidbehandling och därefter varje månad. Hos patienter med mantelcellslymfom ska övervakning ske varannan vecka under cykel 3 och 4 och därefter i början av varje cykel. Hos patienter med FL ska övervakning ske varje vecka under de första 3 veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till och med 4, och därefter i början av varje cykel. Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Vid neutropeni ska läkaren beakta användningen av tillväxtfaktorer i patientbehandlingen.

Patienter ska uppmanas att genast rapportera episoder med feber.

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

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

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

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

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

Behandlingsrelaterade biverkningar av neutropeni som ledde till behandlingsavbrott med lenalidomid rapporterades hos 2,2 % av patienterna i CALGB 100104 respektive 2,4 % av

patienterna i IFM 2005-02. Febril neutropeni av grad 4 rapporterades i liknande frekvenser i armarna med underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med armarna med underhållsbehandling med placebo i båda studierna (0,4 % jämfört med 0,5 % [0,4 % jämfört med 0,5 % efter att underhållsbehandling satts in] i CALGB 100104 respektive 0,3 % jämfört med 0 % IFM 2005-02). Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Ett behandlingsavbrott och/eller en dosreduktion kan krävas (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

– NDMM: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med lågdosdexametason

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

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

– NDMM: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlas med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison

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

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

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

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

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

– Myelodysplastiskt syndrom

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

– Mantelcellslymfom

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

– FL

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

Sköldkörtelrubbingar

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

Perifer neuropati

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

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

”Tumour Flare Reaction” och tumörlyssyndrom

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

– Mantelcellslymfom

Noggrann övervakning och utvärdering med avseende på TFR rekommenderas. Patienter med högt MIPI (Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index) vid

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

– FL

Noggrann övervakning och utvärdering med avseende på TFR rekommenderas. TFR kan likna sjukdomsprogression. De patienter som utvecklade TFR av grad 1 eller 2 behandlades med kortikosteroider, NSAID och/eller narkotiska analgetika för sina TFR-symtom.

Beslutet att vidta terapeutiska åtgärder mot TFR ska fattas efter noggrann klinisk utvärdering av den enskilda patienten (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Tumörbörda

- *Mantelcellslymfom*

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

Tidig död

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

Biverkningar

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

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

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

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 behandlade 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 som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte få 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 NDMM som inte var lämpliga för transplantation observerades en 4,9-faldig ökning av incidensen av hematologiska SPM (fall av akut myeloid leukemi (AML), 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 fick lenalidomid (9 cykler) i kombination med melfalan and prednison (1,57 per 100 personår) jämfört med melfalan i kombination med prednison (0,74 per 100 personår).

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

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

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

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

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

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

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

- *Karyotyp*

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

13,8 %, jämfört med 17,3 % för patienter med del (5q) och ytterligare en cytogenetisk avvikelse.

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

- *TP53-status*

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

Progression till andra maligniteter vid mantelcellslymfom

Vid mantelcellslymfom är AML, B-cells maligniteter och icke-melanomhudcancer möjliga risker.

Nya primära maligniteter vid FL

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

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

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

Leversjukdomar

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

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

Lenalidomid utsöndras via njurarna. Det är viktigt att utföra dosjustering på patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika plasmanivåer som kan öka risken för fler hematologiska biverkningar eller hepatotoxicitet. Övervakning av leverfunktionen rekommenderas, särskilt när det har funnits eller

finns en virusinfektion i levern eller när lenalidomid kombineras med läkemedel som har konstaterats vara associerade med leverdysfunktion.

Infektion med eller utan neutropeni

Patienter med multipelt myelom är benägna att utveckla infektioner, inklusive lunginflammation. En högre frekvens av infektioner observerades med lenalidomid i kombination med dexametason än med MPT i patienter med NDMM som inte är lämpliga för transplantation och med underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med placebo

hos patienter med NDMM som hade genomgått ASCT. Infektioner av grad ≥ 3 förekom i samband med neutropeni hos mindre än en tredjedel av patienterna. Patienter med kända riskfaktorer för infektioner bör övervakas noga. Alla patienter ska uppmanas att genast söka läkare vid första tecken på infektion (t.ex. hosta, feber etc.) så att tidig behandling kan sättas in för att minska svårighetsgraden.

Viral reaktivering

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

Reaktivering av hepatit B har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som fått lenalidomid som tidigare infekterats med HBV. En del av dessa fall har progredierat till akut leversvikt som lett till avbrytande av lenalidomid och adekvat antiviral behandling. 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 differentzialdiagnos hos patienter med nya eller förvärrade neurologiska symtom eller kognitiva eller beteendemässiga tecken eller symtom. Patienten ska också rekommenderas att informera sin partner eller vårdare om behandlingen eftersom dessa kan upptäcka symtom som patienten inte är medveten om.

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

• *Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom*

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

Katarakt

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Orala preventivmedel

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

Warfarin

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

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

Digoxin

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

Statiner

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

Dexametason

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

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

In vitro är lenalidomid ett substrat av P-gp men det är inte en P-gp-hämmare. Samtidig

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder för kvinnor och män

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

De biverkningar i IFM 2005-02-studien som observerades oftare med underhållsbehandling med lenalidomid än med placebo var

- Neutropeni (60,8 %), bronkit (47,4 %), diarré (38,9 %), nasofaryngit (34,8 %), muskelspasmer (33,4 %), leukopeni (31,7 %), asteni (29,7 %), hosta (27,3 %), trombocytopeni (23,5 %), gastroenterit (22,5 %) och pyrexia (20,5 %).

De biverkningar i CALGB 100104-studien som observerades oftare med underhållsbehandling med lenalidomid än med placebo var

- Neutropeni (79,0 % [71,9 % efter att underhållsbehandling sattes in]), trombocytopeni (72,3 % [61,6 %]), diarré (54,5 % [46,4 %]), hudutslag (31,7 % [25,0 %]), övre luftvägsinfektion (26,8 % [26,8 %]), trötthet (22,8 % [17,9 %]), leukopeni (22,8 % [18,8 %]) och anemi (21,0 % [13,8 %]).

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

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

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

De biverkningar som observerades mer frekvent med lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason än med lenalidomid i kombination med dexametason var:

- Trötthet (73,7 %), perifer neuropati (71,8 %), trombocytopeni (57,6 %), förstoppning (56,1 %) och hypokalcemi (50,0 %).

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

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

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

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

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

De allvarliga biverkningar som observerades oftare ($\geq 5\%$) med melfalan, prednison och lenalidomid följt av underhållsbehandling med lenalidomid (MPR+R) eller melfalan, prednison och lenalidomid följt av placebo (MPR+p) än med melfalan, prednison och placebo följt av placebo (MPp+p) var:

- Febril neutropeni (6,0 %), anemi (5,3 %).

De biverkningar som observerades oftare med MPR+R eller MPR+p än med MPp+p var:

neutropeni (83,3 %), anemi (70,7 %), trombocytopeni (70,0 %), leukopeni (38,8 %), förstoppning (34,0 %), diarré (33,3 %), hudutslag (28,9 %), pyrexia (27,0 %), perifert ödem (25,0 %), hosta (24,0 %), minskad aptit (23,7 %) och asteni (22,0 %).

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

- Venös tromboemboli (djup ventrombos, lungemboli) (se avsnitt 4.4)
- Neutropeni av grad 4 (se avsnitt 4.4).

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

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

Allvarliga biverkningar innefattar:

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

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

Mantelcellslymfom

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

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

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

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

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

I studien MCL-002 sågs totalt sett en ökning av tidig (inom 20 veckor) död. Patienter med

stor tumörbörda vid baslinjen har en ökad risk för tidig död, 16/81 (20 %) tidigt dödsfall i lenalidomidarmen och 2/28 (7 %) tidigt dödsfall i kontrollarmen. Inom 52 veckor var motsvarande siffror 32/81 (39,5 %) respektive 6/28 (21 %) (se avsnitt 5.1).

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

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

cm.

FL

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

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

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

I studien NHL-007 var de biverkningar som observerades oftare i lenalidomid/rituximabarmen än i placebo/rituximabarmen (med en skillnad på minst 2 % mellan armarna) var:

- Neutropeni (58,2 %), diarré (30,8 %), leukopeni (28,8 %), förstoppning (21,9 %), hosta (21,9 %) och trötthet (21,9 %).

Tabell över biverkningar

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

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

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid multipelt myelom

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
------------------------------------	-----------------------------------	--

Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{1, 2} Övre luftvägsinfektion Neutropen infektion Bronkit ¹ Influensa ¹ Gastroenterit ¹ Sinuit Nasofaryngit Rinit <u>Vanliga</u> Infektion ¹ Urinvägsinfektion ^{1,3} Nedre luftvägsinfektion Lunginfektion ¹	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ^{1,2} Neutropen infektion <u>Vanliga</u> Sepsis ^{1, 4} Bakteriemi Lunginfektion ¹ Bakteriell nedre luftvägsinfektion Bronkit ¹ Influensa ¹ Gastroenterit ¹ Herpes Zoster ¹ Infektion ¹
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> MDS ^{1,3}	
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1, 5} Febril Neutropeni ^{1, 5} Trombocytopeni ^{1, 5} Anemi Leukopeni ¹ Lymfopeni	<u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1, 5} Febril neutropeni ^{1, 5} Trombocytopeni ^{1, 5} Anemi Leukopeni ¹ Lymfopeni <u>Vanliga</u> Pancytopeni ¹
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 ⁶	<u>Vanliga</u> Huvudvärk
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Lungemboli ^{1,3}	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos ^{1,5,7}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Hosta <u>Vanliga</u> Dyspné ¹ Rinorré	<u>Vanliga</u> Dyspné ¹

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré Förstoppning Buksmärta Illamående</p> <p><u>Vanliga</u> Kräkning Smärta i övre delen av buken</p>	<p><u>Vanliga</u> Diarré Kräkning Illamående</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden</p>	<p><u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag Torr hud</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag Klåda</p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer</p> <p><u>Vanliga</u> Myalgi Muskuloskeletal smärta</p>	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet Asteni Pyrexia</p>	<p><u>Vanliga</u> Trötthet Asteni</p>

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

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

³ Gäller endast allvarliga biverkningar

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

⁵ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

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

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

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Pneumoni^{1, 2} Övre luftvägsinfektion¹ Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Nasofaryngit Faryngit Bronkit¹ Rinit</p> <p><u>Vanliga</u> Sepsis^{1,2} Lunginfektion² Urinvägsinfektion² Sinuit¹</p>	<p><u>Vanliga</u> Pneumoni^{1, 2} Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner)¹ Cellulit¹ Sepsis^{1,2} Lunginfektion² Bronkit¹ Luftvägsinfektion² Urinvägsinfektion² Infektiös enterokolit</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	<p><u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom^{1,3} Skivepitelcancer^{1,3,4}</p>	<p><u>Vanliga</u> AML¹ MDS¹ Skivepitelcancer i huden^{1,3,5}</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp¹ Basalcellskarcinom^{1,3} TSL</p>
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{1, 2, 3} Trombocytopeni^{1, 2, 3, 0} Anemi¹ Blödningsrubbnings³ Leukopeni Lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril Neutropeni^{1,3} Pancytopeni¹</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hemolys Autoimmun hemolytisk anemi Hemolytisk anemi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{1,2,3}, Trombocytopeni^{1,2,3} Anemi¹ Leukopeni Lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{1,3} Pancytopeni¹ Hemolytisk Anemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation Koagulopati</p>
Immunsystemet	<p><u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet³</p>	
Endokrina systemet	<p><u>Vanliga</u> Hypotyreos</p>	

Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi^{1, 2} Hyperglykemi Hypoglykemi Hypokalcemi¹ Hyponatremi¹ Dehydrering² Minskad Aptit² Viktminskning</p> <p><u>Vanliga</u> Hypomagnesemi Hyperurikemi Hyperkalcemi⁶</p>	<p><u>Vanliga</u> Hypokalemi^{1,2} Hyperglykemi Hypokalcemi¹ Diabetes mellitus¹ Hypofosfatermi Hyponatremi¹ Hyperurikemi Gikt Dehydrering² Minskad Aptit² Viktminskning</p>
Psykiska störningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Depression Sömlöshet</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido</p>	<p><u>Vanliga</u> Depression Sömlöshet</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati² Parestesi Yrse² Tremor Dysgeusi Huvudvärk</p> <p><u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati²</p> <p><u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse¹ Yrse² Synkope² Neuralgi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning³ Transitorisk ischemisk attack Cerebral ischemi</p>
Ogon	<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^{1,2} Bradykardi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Arytmi QT-förlängning Förmaksfladder Ventrikulär extrasystole</p>	<p><u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut)^{1,3} Förmaksflimmer^{1, 2} Kronisk Hjärtsvikt¹ Takykardi Hjärtsvikt^{1,2} Myokardischemi¹</p>

Blodkärl	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser³ främst djup ventrombos och lungemboli^{1, 2, 3} Hypotoni²</p> <p><u>Vanliga</u> Hypertoni Ekkymos[^]</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboemboliska händelser³ främst djup ventrombos och lungemboli^{1, 2, 3}</p> <p><u>Vanliga</u> Vaskulit Hypotoni² Hypertoni</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ischemi Perifer ischemi Intrakraniell venös sinustrombos</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Dyspné^{1, 2} Näsblod³ Hosta</p> <p><u>Vanliga</u> Dysfoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Andnöd¹ Dyspné^{1, 2} Pleuritmärta² Hypoxi²</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré^{1, 2} Förstoppning¹ Buksmärta² Illamående Kräkning² Dyspepsi Muntorrhet Stomatit</p> <p><u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)^{2, 3} Dysfagi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Kolit Blindtarmsinflammation</p>	<p><u>Vanliga</u> Magtarmblödning^{1, 2, 3} Obstruktion i tunntarmen² Diarré² Förstoppning¹ Buksmärta² Illamående Kräkning²</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> <u>Förhöjt ALAT</u> <u>Förhöjt ASAT</u></p> <p><u>Vanliga</u> Hepatocellulär skada² Onormala Leverfunktionsvärden¹ Hyperbilirubinemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt³</p> <p>^</p>	<p><u>Vanliga</u> Gallstas¹ Levertoxicitet Hepatocellulär Skada² Förhöjt Alat Onormala leverfunktionsvärden¹</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt³</p>

<p>Hud och subkutan vävnad</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag² Klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Urtikaria Ökad svettning Torr hud Hyperpigmentering i huden Eksem Erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u> DRESS² Missfärgad hud Fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag²</p> <p><u>Mindre vanliga</u> DRESS²</p>
<p>Muskuloskeletala systemet och bindväv</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelsvaghet² Muskelkramp Skelettsmärta¹ Smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{1,2}) Smärta i extremiteter Myalgi Artralgi¹</p> <p><u>Vanliga</u> Ledsvullnad</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet² Skelettsmärta¹ Smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{1,2})</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad</p>
<p>Njurar och urinvägar</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)^{1,2}</p> <p><u>Vanliga</u> Hematuri³ Urinretention Urininkontinens</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom</p>	<p><u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros</p>
<p>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</p>	<p><u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion</p>	
<p>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{1,2} Ödem (inklusive perifert ödem) Pyrexia^{1,2} Asteni Influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexia, hosta, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk och stelhet)</p> <p><u>Vanliga</u> Bröstsmärta^{1,2}, letargi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{1,2}</p> <p><u>Vanliga</u> Perifert ödem Pyrexia^{1,2} Asteni</p>

Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet <u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<u>Vanliga</u> Fall Kontusion ³	

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

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

³Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

⁶Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

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 lenalidomid¹

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) ²	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni ² <u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ² , bronkit
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{2,3} , neutropeni ^{2,3} , leukopeni, anemi ²	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ^{2,3} , neutropeni ^{2,3} , leukopeni, anemi ² <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{2,3}
Endokrina systemet	<u>Mycket vanliga</u> Hypotyroidism	
Metabolism och Nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit <u>Vanliga</u> Järnöverskott, minskad vikt	<u>Vanliga</u> Hyperglykemi ² , minskad aptit
Psykiska störningar		<u>Vanliga</u> Förändrad sinnestämning ^{2,4}
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Yrsel, huvudvärk <u>Vanliga</u> Parestesi	

Hjärtat		<u>Vanliga</u> Akut hjärtinfarkt ^{2,3} , förmaksflimmer ² , hjärtsvikt ²
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypertoni, hematom	<u>Vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och Lungemboli ^{2,3}
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Näsblod ³	
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré ² , buksmärta (inklusive övre), illamående, kräkning, förstoppning <u>Vanliga</u> Muntorrhet, dyspepsi	<u>Vanliga</u> Diarré ² , illamående, tandvärk
Lever och gallvägar	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag, torr hud, pruritus	<u>Vanliga</u> Hudutslag, pruritus
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, muskuloskeletal smärta (inklusive ryggsmärta ² och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor ²
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt ²
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstill et	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influenzaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

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

¹ Algoritm som tillämpas för 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 $\geq 5\%$ av lenalidomidbehandlade patienter
 - Alla behandlingsorsakade biverkningar av grad 3 eller 4 hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna
 - Alla behandlingsorsakade allvarliga biverkningar hos 1 % av de lenalidomidbehandlade patienterna

² Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

³ Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av myelodysplastiskt syndrom.

⁴ 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.

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) ¹ , nasofaryngit, pneumoni ¹ <u>Vanliga</u> Sinuit	<u>Vanliga</u> Bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) ¹ , pneumoni ¹
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<u>Vanliga</u> TFR	<u>Vanliga</u> TFR, skivepitelcancer i huden ^{1,2} , basalcellskarcinom ^{1,2}
Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ² , neutropeni ^{1,2} , leukopeni ¹ , anemi ¹ <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{1,2}	<u>Mycket vanliga</u> Trombocytopeni ² , neutropeni ^{1,2} , anemi ¹ <u>Vanliga</u> Febril neutropeni ^{1,2} , leukopeni ¹
Metabolism och Nutrition	<u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit, minskad vikt, hypokalemi <u>Vanliga</u> Dehydrering ¹	<u>Vanliga</u> Dehydrering ¹ , 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) ^{1,2} , hjärtsvikt
Blodkärl	<u>Vanliga</u> Hypotoni ¹	<u>Vanliga</u> Djup ventrombos ¹ , lungemboli ^{1,2} , hypotoni ¹

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné ¹	<u>Vanliga</u> Dyspné ¹
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Diarré ¹ , illamående ¹ , kräkning ¹ , förstoppning <u>Vanliga</u> Buksmärtor ¹	<u>Vanliga</u> Diarré ¹ , buksmärtor ¹ , förstoppning
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> 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, extremitetssmärtor, muskelsvaghet ¹	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor, muskelsvaghet ¹ , artralgi, extremitetssmärtor
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni ¹ , perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia ¹ , hosta) <u>Vanliga</u> Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Pyrexia ¹ , asteni ¹ , trötthet

Algorithm som användes för mantelcellslymfom:

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

¹Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

²Biverkningar som rapporterats som allvarliga i kliniska prövningar av mantelcellslymfom.

Tabellsammanfattning för kombinationsbehandling vid FL

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

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

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Infektioner och infestationer	<p><u>Mycket vanliga</u> Övre luftvägsinfektion</p> <p><u>Vanliga</u> Pneumoni¹ Influensa Bronkit Sinuit Urinvägsinfektion</p>	<p><u>Vanliga</u> Pneumoni¹ Sepsis¹ Lunginfektion Bronkit Gastroenterit Sinuit Urinvägsinfektion Cellulit¹</p>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<p><u>Mycket vanliga</u> TFR²</p> <p><u>Vanliga</u> Skivepitelcancer i huden ^{1,2,3}</p>	<p><u>Vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{1,2}</p>
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1,2} Anemi¹ Trombocytopeni² Leukopeni⁴, Lymfopeni⁵</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni ^{1,2}</p> <p><u>Vanliga</u> Anemi¹ Trombocytopeni² Febril neutropeni¹ Pancytopeni Leukopeni⁴ Lymfopeni⁵</p>
Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Minskad aptit Hypokalemi</p> <p><u>Vanliga</u> Hypofosfatemi Dehydrering</p>	<p><u>Vanliga</u> Dehydrering Hyperkalcemi¹ Hypokalemi Hypofosfatemi Hyperurikemi</p>
Psykiska störningar	<p><u>Vanliga</u> Depression Insomnia</p>	
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Huvudvärk Yrsel</p> <p><u>Vanliga</u> Perifer sensorisk neuropati Dysgeusi</p>	<p><u>Vanliga</u> Synkope</p>
Hjärtat	<p><u>Mindre vanliga</u> Arytmi¹</p>	
Blodkärl	<p><u>Vanliga</u> Hypotoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Lungemboli ^{1,2} Hypotoni</p>

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mycket vanliga</u> Dyspné ¹ Hosta <u>Vanliga</u> Orofaryngeal smärta Dysfoni	<u>Vanliga</u> Dyspné ¹
Magtarmkanalen	<u>Mycket vanliga</u> Buksmärta ¹ Diarré Förstoppning Illamående Kräkningar Dyspepsi <u>Vanliga</u> Övre buksmärta Stomatit Muntorrhet	<u>Vanliga</u> Buksmärta ¹ Diarré Förstoppning Stomatit
Hud och subcutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag ⁶ Klåda <u>Vanliga</u> Torr hud Nattliga Svetteningar Erytem	<u>Vanliga</u> Hudutslag ⁶ Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer Ryggvärk Artralgi <u>Vanliga</u> Smärta i extremiteter Muskelsvaghet Muskuloskeletal smärta Myalgi Nacksmärta	<u>Vanliga</u> Muskelsvaghet Nacksmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Akut njurskada
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	<u>Mycket vanliga</u> Pyrexia Trötthet Asteni Perifert Ödem <u>Vanliga</u> Sjukdomskänsla Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Trötthet Asteni

Undersökningar	<u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alaninaminotransferas	
	<u>Vanliga</u> Viktminskning Förhöjt blodbilirubin	

Algoritm som användes för FL:

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

Förutom ovanstående biverkningar som 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 behandlats med lenalidomid

Organsystem/föredragen term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3–4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvad hemofili	

Immunsystemet	Sällsynta Anafylaktisk reaktion ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade organ	Sällsynta Anafylaktisk reaktion ¹
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypertyreos	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> Pulmonell hypertension	<u>Sällsynta</u> Pulmonell hypertension <u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumoni ¹
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit Perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär inälv- och tjocktarmsperforation) ¹
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt ¹ Toxisk hepatit ¹ Cytolytisk hepatit ¹ Kolestatisk hepatit ¹ Blandad cytotytisk/kolestatisk hepatit ¹	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt ¹ Toxisk hepatit ¹
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> SJS ¹ TEN ¹ <u>Ingen känd frekvens</u> Leukocytoklastisk vaskulit Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom ¹

¹ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Teratogenicitet

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

Neutropeni och trombocytopeni

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

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

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

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

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

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

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

- NDMM: patienter som inte är lämpliga för transplantation som behandlats med lenalidomid i kombination med lågdosdexametason

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

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

- 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 NDMM är associerad med en högre frekvens av neutropeni av grad 4 (34,1 % för MPR+R/MPR+p) jämfört med MPp+p (7,8 %). Det fanns en högre frekvens av febril neutropeni av grad 4 (1,7 % för MPR+R/MPR+p jämfört med 0,0 % för MPp+p).

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

- Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

- Patienter med myelodysplastiskt syndrom

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

- **Patienter med mantelcellslymfom**

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

- **Patienter med FL**

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

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

Venös tromboemboli

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

Blödningsrubbnings

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

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

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

Patienter som tidigare haft svåra hudutslag i samband med talidomidbehandling ska inte få lenalidomid (se avsnitt 4.4).

Nya primära maligniteter

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

AML

- *Multipelt myelom*

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

- *Myelodysplastiska syndrom*

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

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

Lever sjukdomar

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

Rabdomyolys

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

Sköldkörtelrubbingar

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

TFR och TLS

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

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.

Rubbnings- i magtarmkanalen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Lenalidomids verkningsmekanism omfattar dessutom aktiviteter såsom anti-angiogena och pro-erytropa 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

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

NDMM

- *Underhållsbehandling med lenalidomid hos patienter som har genomgått ASCT*
Effekt och säkerhet för underhållsbehandling med lenalidomid utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, tvåarmade, parallellgrupperade och placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier: CALGB 100104 och IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Resultaten av studien, med brytdatum 1 februari 2016, visas i tabell 7.

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Prövaruppskattad PFS		
Median ¹ PFS-tid, månader (95 % KI) ²	56,9 (41,9- 71,7)	29,4 (20,7- 35,5)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,48-0,76); < 0,001	
PFS2⁵		
Median ¹ PFS2-tid, månader (95 % KI) ²	80,2 (63,3-101,8)	52,8 (41,3- 64,0)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,48- 0,78): < 0,001	
Total överlevnad, OS		
Median ¹ OS-tid, månader (95 % KI) ²	111,0 (101,8- NE)	84,2 (71,0-102,7)
8-år överlevnadsfrekvens, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴	0,61 (0,46, 0,81); < 0,001	

Uppföljning		
Median ⁶ (min, max), månader: alla överlevande patienter	81,9 (0,0-119,8)	81,0 (4,1- 119,5)

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

- ¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.
- ² Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.
- ³ Baserat på Cox proportionella riskmodell med jämförelse av riskfunktionerna associerade med de angivna behandlingsarmarna.
- ⁴ p-värdet baseras på icke-stratifierat log-rank-test av skillnaderna mellan Kaplan-Meier-kurvorna för de angivna behandlingsarmarna.
- ⁵ Utforskande effektmått (PFS2). Lenalidomid som getts till patienter i placeboarmen som bytte arm före PD efter att studien avblindats betraktades inte som en andralinjeshandling.
- ⁶ Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytvärden: 17 dec 2009 och 1 feb 2016.

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

lenalidomidarmen jämfört med 88,1 månader (95 % KI 80,7, 108,4) i placeboarmen.

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

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

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

	Initial behandling	
	RVd (3-veckors cykler × 8) (N = 263)	Rd (4-veckors cykler × 6) (N = 260)
IRAC-bedömd PFS (månader)		
Median ¹ PFS-tid, månader (95% KI) ²	41,7 (33,1 – 51,5)	29,7 (24,2 – 37,8)
HR (95% KI) ³ ; p-värde ⁴	0,76 (0,62 – 0,94); 0,010	
OS (månader)		
Median ¹ OS-tid, månader (95% KI) ²	89,1 (76,1 – NE)	67,2 (58,4 – 90,8)
HR (95% KI) ³ ; p-värde ⁴	0,72 (0,56 – 0,94); 0,013	
Svar – n (%)		
Totala svar(ORR): CR, VGPR eller PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Follow-up (månader)		
Median ⁵ (min – max): Alla patienter	61,6 (0,2 – 99,4)	59,4 (0,4 – 99,1)

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

¹ Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

² Tvåsidigt 95 % KI runt mediantiden.

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

⁴ p-värdet baseras på ostratifierat logrankningstest.

⁵ Medianuppföljningen beräknades från randomiseringsdatum.

Databrytdatum = 1 dec 2016.

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

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

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

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

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

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

Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Prövaruppskattad PFS – (månader)			
Median ¹ -PFS-tid, månader (95 % KI) ²	26,0 (20,7- 29,7)	21,0 (19,7-22,4)	21,9 (19,8-23,9)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴			
Rd vs MPT	0,69 (0,59-0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61-0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86-1,14); 0,866		
PFS2⁵ - (månader)			

Median ¹ -PFS2-tid, månader (95 % KI) ²	42,9 (38,1-47,4)	40,0 (36,2-44,2)	35,0 (30,4-37,8)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ^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, OS (månader)			
Median ^f OS-tid, månader (95 % KI) ²	58,9 (56,0-NE)	56,7 (50,1-NE)	48,5 (44,2- 52,0)
HR (95 % KI) ³ ; p-värde ⁴			
Rd vs MPT	0,75 (0,62-0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75-1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69-0,99); 0,034		
Uppföljning (månader)			
Median ⁶ (min, max): alla patienter	40,8 (0,0-65,9)	40,1 (0,4-65,7)	38,7 (0,0-64,2)
Myelomsvar⁷ n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Totalt svar: CR, VGPR eller PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Svarsduration – (månader)⁸			
Median ¹ (95 % KI) ²	35,0 (27,9-43,4)	22,1 (20,3-24,0)	22,3 (20,2-24,9)

KI = konfidensintervall, CR = fullständigt svar, d = lågdosdexametason, HR = riskkvot, M = melfalan, max = maximum, min = minimum, NE = ej möjligt att uppskatta, OS = total överlevnad, P = prednison, PFS = progressionsfri överlevnad, PR = partiellt svar, R = lenalidomid, Rd = Rd givet till dokumenterad progressiv sjukdom, Rd18 = Rd givet under Rd18 cykler, T = talidomid, VGPR = mycket gott partiellt svar; vs = jämfört med.

¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

² Det 95-procentiga KI runt medianvärdet.

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

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

⁵ Utforskande effektmått (PFS2).

⁶ Medianvärdet är det univariata statistiska utan justering för censur.

⁷ Bästa bedömning av avgivet svar under behandlingsfasen i studien (för definitioner av varje svarskategori, brytdatum för data = 24 maj 2013).

⁸ Brytdatum för data 24 maj 2013.

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

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

Denna studie undersökte användning av kombinationsbehandling med MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28-dagarscykler, prednison 2 mg/kg oralt på dag 1 till 4 i upprepade 28-dagarscykler och lenalidomid 10 mg/dag oralt på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler) för induktionsbehandling i upp till 9 cykler. Patienter som

fullföljde 9 cykler eller som inte kunde fullfölja 9 cykler på grund av intolerans fick gå vidare till underhållsbehandling där de började med lenalidomid 10 mg oralt på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler fram till sjukdomsprogression.

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

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

Tabell 10. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

¹ Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-uppskattning.

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

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

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

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

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

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

kombinationsbehandling med len/dex.

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

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % KI: 44,3, 73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % KI: 17,7, 20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % KI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % KI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens medianduration var 44,0 veckor (min: 0,1, max: 254,9) för len/dex och 23,1 veckor (min: 0,3, max: 238,1) för placebo/dex. Frekvensen av fullständigt svar (CR), partiellt svar (PR) och total svarsfrekvens (CR + PR) var fortsatt signifikant högre i len/dex-armen än i placebo/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna var 164,3 veckor (95 % KI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 % KI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % KI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

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

Effektmått	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tid till händelse			HR (95 % KI), p-värde¹
Tid till progression Median ([95 % KI]veckor	60,1 (44,3- 73,1)]	20,1 (17,7-20,3)	0,350 (0,287- 0,426) p < 0,001
Progressionsfri överlevnad Median (95 % KI), veckor	48,1 (36,4- 62,1)	20,0 (16,1- 20,1)	0,393 (0,326- 0,473) p < 0,001
Total överlevnad Median (95 % KI), veckor 1-årsfrekvens	164,3 (145,1- 192,6) 82 %	136,4 (113,1- 161,7) 75 %	0,833 (0,687-1,009) p = 0,045
Svarsfrekvens			Oddsratio [95 % KI], p-värde^b
Totalt svar, n (%) Fullständigt svar, n (%)	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 (3,97-7,71), p < 0,001 6,08 (3,13-11,80), p < 0,001

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

² Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

Myelodysplastiskt syndrom

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

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

separat.

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

I studien MDS-003, i vilken 148 patienter fick lenalidomid vid en dos på 10 mg, bestod den primära effektanalysen av en utvärdering av effekten av lenalidomidbehandlingar för att uppnå hematopoetisk förbättring hos patienter med myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk.

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

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

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

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

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

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

⁵ Ej uppnådd (dvs. medianen nåddes inte)

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

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

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

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

I MDS-003 nådde en stor andel patienter med myelodysplastiskt syndrom transfusionsoberoende (>

182 dagar) på lenalidomid 10 mg (58,1 %). Mediantiden fram till transfusionsoberoende var 4,1 veckor. Mediandurationen för transfusionsoberoende var 114,4 veckor. Medianökningen av hemoglobin (Hgb) var 5,6 g/dl. Större och mindre cytogenetiska svar sågs hos 40,9 % respektive 30,7 % av patienterna.

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

Mantelcellslymfom

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

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

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

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

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

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

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

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

HR [95 % CI]³	0,89 [0,62; 1,28]
Log-rank-test, p-värde	0,520

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

¹ Medianvärdet baserades på KM-uppskattningen.

² Intervallet beräknades som 95 % CI runt medianöverlevnadstiden.

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

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

⁵ Det sekventiella testet baserades på ett viktat medelvärde från en log-rank-teststatistik som använde det ostratifierade log-rank-testet för ökning av provstorleken och det ostratifierade log-rank-testet från den primära analysen. Vikterna baseras på observerade händelser vid tidpunkten då det tredje mötet i dataövervakningskommittén (DMC) hölls och baseras på skillnaden mellan observerade och förväntade händelser vid tidpunkten för den primära analysen. Tillhörande sekventiell HR och motsvarande 95 % CI presenteras.

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

FL

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

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

Sekundära mål för studien var att jämföra säkerheten för kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo. Ytterligare sekundära mål var att jämföra effekten av rituximab plus lenalidomid med rituximab plus placebo med användning av följande effektparametrar: Frekvensen total respons (ORR), CR-frekvens och varaktighet av respons (DoR) med användning av IWG 2007 utan PET och OS.

Resultat från hela population av patienter med FL och MZL visade att studien, efter en medianuppföljningstid på 28,3 månader, uppfyllde det primära effektmåttet för PFS med en riskkvot

(HR) på 0,45 (95 % konfidensintervall [KI]) (0,33-0,61), p-värde <0,0001. Effektergebnat för populationen med follikulärt lymfom presenteras i tabell 14.

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

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

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

PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons;

¹ Medianvärde baserat på Kaplan-Meier-analys

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

³ p-värde från logrankningstest

⁴ Sekundära och explorativa effektmått ej α -kontrollerade

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

⁶ Exakt konfidensintervall för binomialdistribution.

FL hos patienter refraktära mot rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Totalt rekryterades 232 försökspersoner som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat FL (grad 1, 2 3a eller MZL) enligt prövarens eller lokal patologs bedömning, till den inledande behandlingsperioden med 12 cykler lenalidomid plus rituximab. Försökspersoner som uppnått CR/CRu, PR eller SD vid induktionsbehandlings 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 induktionbehandlingsperioden med endast en studiearm. Fastställandet av effekt baseras på ORR med bästa respons som primärt effektmått, med användning av en modifiering av kriterierna *International Working Group Response Criteria (IWGRC) 1999*. Sekundärt effektmått var att utvärdera andra effektparametrar t.ex. DoR.

Tabell 15: Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandlingsperiod) i studie CC-5013-NHL-008

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

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

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

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

³ Statistisk beräkning med Kaplan-Meier-metod. 95 % KI baseras på Greenwoods formel. Obs! Analysen har endast utförts på försökspersoner som uppnått PR eller bättre resultat efter den första dosen med induktionsbehandling och före behandling i underhållsperioden och någon efterföljande lymfombehandling under induktionsperioden. Procentantalet baseras på totalt antal responders.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Lenalidomid absorberas snabbt hos friska, fastande personer efter oral administrering med maximala plasmakoncentrationer mellan 0,5 och 2 timmar efter doseringen. Hos patienter,

liksom hos friska personer, ökar den högsta koncentrationen (C_{max}) och arean under koncentration-tidkurvan (AUC) proportionellt med dosen. Multipla doser orsakar inte någon påtaglig läkemedelsackumulering. Den relativa exponeringen för S- och R-enantiomerer av lenalidomid är i plasma cirka 56 % respektive 44 %.

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

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

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

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

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

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser innefattade patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (N = 16, totalt bilirubin > 1 till $\leq 1,5 \times$ 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 svårt nedsatt leverfunktion.

Övriga inre faktorer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lenalidomid har en potential för akut toxicitet; minsta letala doser efter oral administrering var > 2 000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepaoral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckenets mineralisering vid alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är cirka 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepaoral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktninskning, minskat antal röda och vita blodkroppar och trombocytal,

multipel organblödning, magtarminflammation, lymfoid atrofi och benmärgsatrofi). Upprepad oral tillförsel av 1 respektive 2 mg/kg/dag till apor i upp till 1 år gav reversibla förändringar i benmärgens cellularitet, en liten sänkning av kvoten myeloida/erytroida celler och tymusatrofi. Lindrig suppression av antalet vita blodkroppar observerades vid 1 mg/kg/dag vilket ungefär motsvarar samma dos som hos människa baserat på jämförelser av AUC.

Mutagenicitetsstudier *in vitro* (bakteriell mutation, humana lymfocyter, muslymfom, Syrian Hamster Embryo-celltransformation) och *in vivo* (råttmikrokärna) visade inga läkemedelsrelaterade effekter vare sig på gen- eller kromosomnivå. Det har inte utförts några karcinogenicitetsstudier med lenalidomid.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E 460 (i))

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselhölje Gelatin

Titandioxid (E171)

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

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

Tryckfärg

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Svart järnoxid (E172)

Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

oPA/Al/PVC/Al-

blisterförpackningar.

Förpackningsstorlek: 7 eller 21

kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.
Ukabelovny 130
102 37 Prag 10
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2023