

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg tai 25 mg lenalidomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg: Yksi kapseli sisältää 33,2 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 5 mg: Yksi kapseli sisältää 66,4 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg: Yksi kapseli sisältää 99,7 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 10 mg: Yksi kapseli sisältää 132,9 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 15 mg: Yksi kapseli sisältää 199,3 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 20 mg: Yksi kapseli sisältää 265,8 mg laktoosia.
Lenalidomide Sandoz 25 mg: Yksi kapseli sisältää 333,2 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

2,5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen alaosa ja läpinäkymätön, vihreä tai vaaleanvihreä yläosa, pituus noin 14,3 mm, merkinnät "L9NL" ja "2.5".

5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen alaosa ja yläosa, pituus noin 18 mm, merkinnät "L9NL" ja "5".

7,5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen alaosa ja läpinäkymätön, keltainen yläosa, pituus noin 18 mm, merkinnät "L9NL" ja "7.5".

10 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, keltainen alaosa ja läpinäkymätön, vihreä tai vaaleanvihreä yläosa, pituus noin 21,7 mm, merkinnät "L9NL" ja "10".

15 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen alaosa ja läpinäkymätön, sininen tai vaaleansininen yläosa, pituus noin 21,7 mm, merkinnät "L9NL" ja "15".

20 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, sininen tai vaaleansininen alaosa ja läpinäkymätön, vihreä tai vaaleanvihreä yläosa, pituus noin 21,7 mm, merkinnät "L9NL" ja "20".

25 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen alaosa ja yläosa, pituus noin 21,7 mm, merkinnät "L9NL" ja "25".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeli myelooma

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomide Sandoz 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.

Manttelisolulyymfooma

Lenalidomide Sandoz monoterapiana on tarkoitettu aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulyymfooman hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomide Sandoz 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

Lenalidomide Sandoz -hoito tulee antaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kaikille alla kuvatuille käyttöaiheille:

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

Annostus

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

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

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

- *Annoksen pienentämismuutokset*

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

^a Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

- *Trombosytopenia*

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

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

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä – neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide ^a
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 neutrofiilimäärä pienenee arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

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

Hematologisen toksisuuden yhteydessä lenalidomidihoito voidaan aloittaa uudelleen seuraavaksi suuremmalla annostuksella (aloitusannokseen saakka), kun luuytimen toiminta on parantunut (ei hematologista toksisuutta vähintään 2 peräkkäisenä hoitosyklinä sekä absoluuttinen neutrofiilimäärä ≥ 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 neutrofiilimäärä on < 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttimäärä on < 50 x 10⁹/l.

Suosittelu 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 toistuvan 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–21 yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Hoitoa tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

^a Kaikkien valmisteiden annoksia voidaan pienentää itsenäisesti

- *Trombosytopenia*

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

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä – neutropenia*

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

^a Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, lääkäri voi harkintansa mukaan antaa lisäksi granulositytiryhmiä 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

Suosittelut aloitusannos on 10 mg lenalidomidi suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaani suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4. Potilaita, jotka saavat yhdistelmähoitoa 9 hoitosyklin ajan tai joiden yhdistelmähoito keskeytetään tätä ennen, koska he eivät siedä hoitoa, hoidetaan lenalidomidimonoterapialla: 10 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 taudin etenemiseen asti.

• Annoksen pienentämisvaiheet

	Lenalidomidi	Melfalaani	Prednisoni
Aloitusannos	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annostaso –1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annostaso –2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annostaso –3	2,5 mg	Ei oleellinen	0,25 mg/kg

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

• Trombosytopenia

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

• Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet ^a
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l ^a	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 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 trombosyyttimäärä pienenee arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa.

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

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 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttimäärä on < 75 x 10⁹/l.

Suosittelut annos

Suosittelut aloitusannos on 10 mg lenalidomidi suun kautta kerran vuorokaudessa jatkuvasti (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien 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 suun kautta kerran vuorokaudessa, jos potilas sietää suurempaa annosta.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

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

- *Trombosytopenia*

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

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia*

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

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

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 plasmasolujen luuydininfiltiaatiosta $< 30 \times 10^9/l$.

Suosittelu annos

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

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

- *Trombosytopenia*

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

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide ^a
Pienenee ensimmäisen kerran arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidoa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoidoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoidoa annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidoa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -1, -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidihoidoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä 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 pienentämism vaiheet*

Aloitusannos	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 verihiutalemäärä	Suosittelut toimenpide
----------------------	------------------------

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

- *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide
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

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

Manttelisolulyymfooma

Suosittelu annos

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

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

Aloitusannos	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	Suosittelu toimenpide
pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuva 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 verenkuva 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	Suosittelut toimenpide
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
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

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 luuydininfilaatiosta.

Suosittelu annos

Lenalidomidin suositeltu aloitusannos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden 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 hoitosykliden 2–5 vuorokautena 1.

- *Annoksen pienentämismuutokset*

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

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

- *Trombosytopenia*

Kun trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpide
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	Suositeltu toimenpide ^a
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 lenalidomidihoido ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
Palaa arvoon $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoido 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 lenalidomidihoido ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoido seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3). Älä pienennä annosta alle annostason -3.

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

Manttelisolulyfooma tai follikulaarinen lymfooma

Tuumorilyysioireyhtymä

Kaikille potilaille tulee antaa tuumorilyysioireyhtymän estohoitoa (allopurinolia, rasburikaasia tai vastaavaa laitoskohtaisten suositusten mukaisesti) ja riittävästi nestettä (suun kautta) ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen viikon aikana tai pidempään, jos kliinisesti aiheellista. Tuumorilyysioireyhtymän havaitsemiseksi potilaille tulee tehdä asianmukaiset kliiniskemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaille, joilla on laboratorioarvoihin perustuva tuumorilyysioireyhtymä tai 1. asteen kliininen tuumorilyysioireyhtymä, lenalidomidihoido 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. Rasburikaasihoido saattaa olla tarpeen hyperurikemian lievittämiseksi.

Potilas voidaan tarvittaessa ottaa sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan.

Jos potilaalla on asteen 2–4 kliininen tuumorilyysioireyhtymä, lenalidomidihoido 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 rasburikaasihoido ja/tai potilas ottaa sairaalahoitoon. Kun tuumorilyysioireyhtymä on lievittänyt asteeseen 0, lenalidomidihoido voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.4).

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

Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 1. tai 2. asteen tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio), lenalidomidihoido voidaan jatkaa hoitoa keskeyttämättä tai annosta muuttamatta lääkärin harkinnan mukaan. Tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), tilapäistä kortikosteroidihoido ja/tai huumaavia kipulääkkeitä voidaan antaa lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 3. tai 4. asteen tilapäistä pahenemista, lenalidomidihoido tulee keskeyttää ja potilaalle antaa hoitoa tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai huumaavilla kipulääkkeillä. Kun tumour flare -reaktio on lieventynyt ≤ 1 . asteeseen,

lenalidomidihoitoa jatketaan samalla annoksella jäljellä olevan hoitosyklin ajan. Potilaan oireita voidaan hoitaa 1. ja 2. asteen tumour flare -reaktion hoito-ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.4).

Kaikki käyttöaiheet

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

Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava, jos ilmaantuu 2. tai 3. asteen ihottumaa. Lenalidomidihoidon lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioödeemaa, anafylaktinen reaktio, 4. asteen ihottumaa, eksfoliatiivista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

Tällä hetkellä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.2. Lenalidomidia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 91-vuotiaille multippelia 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.

- *Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi*
Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat vähintään 75-vuotiaat potilaat pitää arvioida huolellisesti ennen hoidon harkitsemista (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

- *Multippeli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa*
Multippelia myeloomaa sairastavien, vähintään 65-vuotiaiden prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi lenalidomidia ja deksametasonia tai lumelääkettä ja deksametasonia saaneissa ryhmissä. Turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisesti ottaen 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*

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

- *Folikulaarinen lymfooma*

Haittatapahtumien kokonaisesiintyvyys on samankaltainen vähintään 65-vuotiailla ja alle 65-vuotiailla yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla saavilla folikulaarista lymfoomaa 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 multippelia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä, manttelisolulymfoomaa tai folikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan hoidon alussa ja koko hoidon ajan seuraavia annosmuutoksia. Loppuvaiheen munuaissairaudesta (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysihoitoa vaativa) ei ole kokemusta vaiheen 3 klinisistä tutkimuksista.

- *Multippeli myelooma*

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

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

² Maissa, joissa 7,5 mg:n kapseli on saatavissa.

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos	
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	Aloitusannos	5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1*	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien 14 hoitosyklien vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–28)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Aloitusannos	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2*	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien 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*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2*	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)

* Suositeltavat annoksen pienentämismuutokset hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen hoidettaessa edellä kuvattunlaista 3. tai 4. asteen neutropeniaa tai trombosytopeniaa tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidiin.

- *Manttelisolulyymfooma*

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ¹
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ² 15 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.

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

² Maissa, joissa 7,5 mg:n kapseli on saatavissa.

- *Folikulaarinen lymfooma*

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Keskivaikea 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 hoitosykliden 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.

Lenalidomide Sandoz -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 tyhjään mahaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Raskautta koskeva varoitus

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia. Talidomidi on ihmiselle tunnetusti teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikeita hengenvaarallisia kehityshäiriöitä. 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 luotettava näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi.

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

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

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

Neuvonta

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

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

Lenalidomidia käyttävien miespotilaiden osalta farmakokineettiset tiedot ovat osoittaneet, että lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen

siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkineen käytön lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). Varotoimena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla on pidentynyt eliminaatioaika, esim. munuaisten vajaatoimintaa sairastavat, kaikkien lenalidomidia käyttävien miespotilaiden on täytettävä seuraavat ehdot:

- hänen on ymmärrettävä odotettu teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys hoidon aikana ja vähintään 7 vuorokauden ajan annon keskeyttämisen ja/tai hoidon lopettamisen jälkeen, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (siitäkin huolimatta, että miehelle on tehty vasektomia)
- hänen on ymmärrettävä, että jos hänen naispuolinen kumppaninsa tulee raskaaksi hänen Lenalidomide Sandoz -hoitonsa aikana tai pian Lenalidomide Sandoz -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 tai siitä kokemuksesta saaneelle lääkärille.

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

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

Ehkäisy

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

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

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

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

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

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

Raskaustesti

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

Ennen hoidon aloittamista

Lääketieteellisesti valvottu raskaustesti on tehtävä neuvonnan aikana lenalidomidin määräämisen yhteydessä tai lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla käyntiä edeltävien kolmen vuorokauden aikana, kun potilas on käyttänyt tehokasta raskaudenehkäisyä vähintään neljä viikkoa. Testin on vahvistettava, että potilas ei ole raskaana aloittaessaan lenalidomidihoidon.

Seuranta ja hoidon päättäminen

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

Lisävaroitimet

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 hoitajien on läpipainopakkauksia tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsiaineita. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainopakkauksia tai kapseleita (ks. kohta 6.6).

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämistä ja toimittamista koskevat rajoitukset

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

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

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

Multipplel myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyy pienempi laskimotromboemboolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemboolian) riski kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplel 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 multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidimonoterapiaa, kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla.

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

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

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

Keuhkoverenpainetauti

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

Neutropenia ja trombositopenia

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

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

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

Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

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

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

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavilla autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla, havaittiin 4. asteen neutropeniaa useammin lenalidomidia ylläpitohoitona saaneissa tutkimusryhmissä kuin lumelääkettä ylläpitohoitona saaneissa ryhmissä (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidin hoidon keskeyttämisen johtavia, hoidon aikana ilmenneitä neutropenia haittavaikutuksia 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 saaneissa tutkimusryhmässä että lumelääkettä ylläpitohoitona saaneissa ryhmissä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti kuumejaksoista, sillä ne voivat edellyttää hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron, havaittiin 3. ja 4. asteen trombosytopeniaa enemmän lenalidomidia ylläpitohoitona saaneissa tutkimusryhmissä kuin lumelääkettä saaneissa tutkimusryhmissä (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % ylläpito hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon oireita ja löydöksiä, petekiat ja nenäverenvuoto mukaan lukien, erityisesti jos potilas saa samanaikaisesti verenvuotojen todennäköisyyttä lisääviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.8, Verenvuotohäiriöt).

- *Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetomibiiniin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

- *Manttelisolulymfooma*

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

- *Folikulaarinen lymfooma*

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

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

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 johtaineta tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8.).

Tuumorilyysioireyhtymän ja syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoidon pitää tällöin aloittaa varoen. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, erityisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annosta suurennettaessa, ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

- Manttelisolulyymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio) suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Potilailla, joilla on suuri manttelisolulyymfooman MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat lähtötilanteessa kookkaita (vähintään yksi leesio, 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 1. tai 2. asteen pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

- Folikulaarinen lymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio) suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Potilaille, joilla esiintyi syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä 1. tai 2. asteen pahenemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Huolellista seuranta ja arviointia tuumorilyysioireyhtymän varalta suositellaan. Potilaiden on oltava hyvin nesteytettyjä ja saatava tuumorilyysioireyhtymän 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

- Manttelisolulyymfooma

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

Varhainen kuolema

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

Haittatapahtumat

Tutkimuksessa MCL-002 niillä potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, hoito lopetettiin hoitosyklin 1 aikana lenalidomidiryhmässä 11 potilaalla kaikkiaan 81 potilaasta (14 %) ja verrokkiryhmässä 1 potilaalla kaikkiaan

28 potilaasta (4 %). Lenalidomidiryhmässä pääasiallinen syy hoidon lopettamiseen hoitosykliä 1, jos potilaalla oli suuri kasvaintaakka, oli haittatapahtumat (7/11 [64 %]). Potilaita, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää sen vuoksi tarkkailla huolellisesti haittavaikutusten (ks. kohta 4.8), mukaan lukien syöpäoireiden ja -löydösten tilapäiseen pahenemiseen (tumour flare -reaktioon) 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

Lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu allergisia reaktioita mukaan lukien angioödeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8). Lääkkeen määrääjän on kehoitettava potilaita olemaan valppaita näiden reaktioiden oireiden ja löydösten varalta ja hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu niitä. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee angioödeemaa, anafylaktinen reaktio, eksfoliaatiivista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi. Lenalidomidin käytön keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muissa ihoreaktioissa vaikeusasteesta riippuen. Aikaisemmin talidomidihoidon aikana allergisia reaktioita saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti, sillä lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainten (*second primary malignancies*, SPM) lisääntymistä aikaisemmin lenalidomidi/deksametasonihoitoa saaneilla 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 äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainten (AML- ja MDS-tapausten) ilmaantuvuuden 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 ilmaantuvuuden 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 ilmaantuvuus (0,16/100 henkilövuotta) ei suurentunut verrattuna talidomidin käyttöön yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa (0,79/100 henkilövuotta).

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

Äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä bortetomibin 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 lisääntynyt riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikka tätä riskiä ei ole vielä täysin määritelty,

se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä Lenalidomide Sandoz -valmistetta tällaisessa tilanteessa.

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

Uusien hematologisten primaarikasvainten esiintymisen riski on otettava huomioon ennen lenalidomidihoidon aloittamista joko yhdistelmänä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksisen melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen. Lääkärin 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)

- *Karyotyyppe*

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

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

- *TP53-status*

TP53-mutaatiota esiintyy 20–25 %:lla pienemmän riskin MDS Del 5q -potilaista ja siihen liittyy suurempi etenemisriski akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML). Kliinisen tutkimuksen *post-hoc*-analyysissä lenalidomidin käytöstä pienen tai keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon (MDS-004) taudin arvioitu 2 vuoden AML:ksi etenemisluku 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 follikulaarisessa lymfoomassa

Relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa koskevassa tutkimuksessa, johon osallistui follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita, uusien primaarikasvainten riskin ei havaittu lisääntyvän lenalidomidi/rituksimabiryhmässä verrattuna lumelääke/rituksimabiryhmään. Uusien hematologisten primaarikasvainten ilmaantuvuus 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 yhdistelmähoidossa (akuutti maksan vajaatoiminta, toksinen hepatiitti, sytolyytinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyytinen/kolestaattinen hepatiitti). Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonneet maksaentsyymi-arvot lähtötilanteessa ja mahdollisesti antibioottihoito saattavat olla riskitekijöitä.

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

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

Infektio, johon liittyy tai ei liity neutropeniaa

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, keuhkokuume mukaan lukien. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa havaittiin enemmän infektoita 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 infektoita. Potilaita, joilla tiedetään olevan infektioiden riskitekijöitä, pitää tarkkailla huolellisesti. Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti ensimmäisten infektio-oireiden (esim. yskä tai kuume) ilmaantuessa, sillä hoidon varhaisella aloittamisella voidaan vähentää infektion vaikeusastetta.

Virusten uudelleen aktivoituminen

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Lenalidomidin käytön yhteydessä on ilmoitettu progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatiatapauksia (PML), joista osa on johtanut kuolemaan. PML:ää on ilmoitettu useiden kuukausien tai usean vuoden kuluttua lenalidomidihoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksia on yleensä ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti deksametasonia tai jotka ovat saaneet aiemmin jotakin muuta immunosuppressiivista solunsalpaajahoitoa. Lääkäreiden on seurattava potilaita säännöllisesti ja otettava PML huomioon tehdessään erotusdiagnoosia potilaille, joilla on uusia tai pahenevia neurologisia, kognitiivisia tai käyttäytymiseen liittyviä oireita tai löydöksiä. Lisäksi potilaita on neuvottava kertomaan kumppanille tai hoitajille hoidosta, sillä nämä saattavat huomata oireita, joista potilas ei itse ole tietoinen. PML:n selvittämisen on perustuttava neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä aivo-selkäydinnesteanalyyysiin, jossa JC-viruksen DNA:ta etsitään polymeerasiketjureaktiolla (PCR), tai aivobiopsiaan, jossa testataan JC-virus. PML:ää ei voida sulkea pois, vaikka JC-virusta ei löytyisi polymeerasiketjureaktiolla. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoisia diagnoosia ei voida vahvistaa.

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

- *Äskettäin diagnosoitua multipeliamyeloomaa sairastavat potilaat*

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

Kaihi

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

Lenalidomide Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Varfariini

Useiden 10 mg:n lenalidomididiannosten 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 digoksiinin (0,5 mg, kerta-annos) plasma-altistus lisääntyi 14 % luottamusvälin (lv) ollessa 90 % (0,52 %–28,2 %). Ei tiedetä, onko vaikutus kliinisessä käytössä (suuremmat lenalidomidiannokset ja samanaikainen deksametasonihoito) erilainen. Sen vuoksi digoksiinipitoisuuden seuranta on suositeltavaa lenalidomidihoidon aikana.

Statiinit

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

Deksametasoni

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkkeen lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). Varoituksena ja ottaen huomioon erityiset väestöryhmät, joilla 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 vaikeita, hengenvaarallisia kehityshäiriöitä.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 ilmenneet haittavaikutukset määritettiin konservatiivisesti. Taulukossa 1 on kuvattu suuriannoksen melfalaanin ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen havaitut tapahtumat viittaavat siihen, että taulukossa 1 kuvatut esiintyvyydet saattavat olla suurempia kuin ylläpitohoitovaiheen aikana tosiasiallisesti 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 (kattoterminä; 10,6 %) tutkimuksessa IFM 2005-02
- keuhkoinfektio (9,4 % [9,4 % ylläpitohoiton aloittamisen jälkeen]) tutkimuksessa CALGB 100104.

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitohoitolla 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-suolិតulehdus (22,5 %) ja kuume (20,5 %).

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

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

SWOG S0777 -tutkimuksessa vakavat haittavaikutukset, joita havaittiin yleisemmin ($\geq 5\%$) lenalidomidia yhdistelmänä laskimonsisäisen bortetsonibinin 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 bortetsonibinin ja deksametasonin kanssa saavilla potilailla kuin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla potilailla olivat: väsymys (73,7 %), perifeerinen neuropatia (71,8 %), trombosytopenia (57,6 %), ummetus (56,1 %), hypokalsemia (50,0 %).

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

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

- keuhkokuume (9,8 %)

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

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin useammin MPR+R- tai MPR+p-hoidossa kuin MPp+p-hoidossa: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombosytopenia (70,0 %), leukopenia (38,8 %), ummetus (34,0 %), ripuli (33,3 %), ihottuma (28,9 %), kuume (27,0 %), perifeerinen turvotus (25,0 %), yskä (24,0 %), ruokahalun heikentyminen (23,7 %) ja voimattomuus (22,0 %).

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

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

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

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

Haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa yhdistetyissä 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 saivat lenalidomidihoidoa. Vaiheen 3 tutkimuksen kaksoissokkoviheessä 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 %), väsymys (18,1 %) ja lihaskrampit (16,7 %).

Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

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

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

Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili yhdistelmähoitoa rituksimabin kanssa saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan, perustuu 294 potilaasta vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa NHL-007 saatuihin tietoihin. Taulukko 5 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

Lenalidomidihoidon saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset luetaan 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), 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.

Multippelin myelooman monoterapian yhteenveton taulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{◊, a}, ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus[◊], influenssa[◊], maha-suolitulehdus[◊], sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Infektio[◊], virtsatietulehdus^{◊*}, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume^{◊, a}, neutropeeninen infektio</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis^{◊, b}, bakteremia, keuhkoinfektio[◊], alahengitysteiden bakteeri-infektio, keuhkoputkitulehdus[◊], influenssa[◊], maha-suolitulehdus[◊], vyöruusu[◊], infektio[◊]</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä^{◊*}</p>	
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◊}, kuumeinen neutropenia^{^◊}, trombosytopenia^{^◊}, anemia, leukopenia[◊], lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^◊}, kuumeinen neutropenia^{^◊}, trombosytopenia^{^◊}, anemia, leukopenia[◊], lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Pansytopenia[◊]</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio</p>
Hermosto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Parestesia</p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia[◊]</p>	<p><u>Yleinen</u> Päänsärky</p>
Verisuonisto	<p><u>Yleinen</u> Keuhkoembolia^{◊*}</p>	<p><u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi^{^◊, d}</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Hyvin yleinen</u> Yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus[◊], vetinen nuha</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus[◊]</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi</p>	<p><u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi</p>

	<u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit <u>Yleinen</u> Lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus

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

* Koskee ainoastaan vakavia hättävähäikutuksia.

^ Ks. kohta 4.8, Valittujen hättävähäikutusten kuvaus.

^a ”Keuhkokuume” on kattotermi hättävähäikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: pesäkekuuhkokuume, lohkokeuhkokuume, *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume, keuhkokuume, *Klebsiella pneumoniae* aiheuttama keuhkokuume, legionellan aiheuttama keuhkokuume, *Mycoplasma pneumoniae* aiheuttama keuhkokuume, pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, streptokokin aiheuttama keuhkokuume, virusperäinen keuhkokuume, keuhkosairaus, pneumoniitti.

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

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

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

Multipplein myelooman yhdistelmähoidon yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki hättävähäikutukset / yleisyys	3.–4. asteen hättävähäikutukset / yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume ^{◇,◇◇} , ylähengitysteiden infekti [◇] , bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus [◇] , nenätulehdus <u>Yleinen</u> Sepsis [◇] , keuhkoinfekti ^{◇◇} , virtsatieinfekti ^{◇◇} , sivuontelotulehdus [◇]	<u>Yleinen</u> Keuhkokuume ^{◇,◇◇} , bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , selluliitti [◇] , sepsis ^{◇,◇◇} , keuhkoinfekti ^{◇◇} , keuhkoputkitulehdus [◇] , hengitystieinfekti ^{◇◇} , virtsatieinfekti ^{◇◇} , tarttuva suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset	<u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä ^{^,◇} , ihon okasolusyöpä ^{^,◇,*}	<u>Yleinen</u>

kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Akuutti myeloinen leukemia [◇] , myelodysplastinen oireyhtymä [◇] , ihon okasolusyöpä ^{^,◇,**} <u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia [◇] , tyvisolusyöpä ^{^,◇} , tuumorilyysioireyhtymä
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombosytopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , verenvuotohäiriö [^] , leukopenia, lymfopenia <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇} , pansytopenia [◇] <u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, hemolyyttinen anemia	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , trombosytopenia ^{^,◇,◇◇} , anemia [◇] , leukopenia, lymfopenia <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇} , pansytopenia [◇] , hemolyyttinen anemia <u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio, koagulopatia
Immuunijärjestelmä	<u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysoireyhtymä [^]	
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypotyreoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia ^{◇,◇◇} , hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia [◇] , hyponatremia [◇] , dehydraatio ^{◇◇} , ruokahalun vähentyminen ^{◇◇} , painon lasku <u>Yleinen</u> Hypomagnesemia, hyperurikemia, hyperkalsemia ⁺	<u>Yleinen</u> Hypokalemia ^{◇,◇◇} , hyperglykemia, hypokalsemia [◇] , diabetes mellitus [◇] , hypofosfatemia, hyponatremia [◇] , hyperurikemia, kihti, dehydraatio ^{◇◇} , ruokahalun väheneminen ^{◇◇} , painon lasku
Psyykkiset häiriöt	<u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus <u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin menetys	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia ^{◇◇} , parestesia, huimaus ^{◇◇} , vapina, makuhäiriö, päänsärky <u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö, pyörtyminen ^{◇◇} , hermosärky, tuntohäiriö	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia ^{◇◇} <u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö [◇] , huimaus ^{◇◇} , pyörtyminen ^{◇◇} , hermosärky <u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto [^] , ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia
Silmät	<u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö <u>Yleinen</u> Näöntarkkuuden heikentyminen	<u>Yleinen</u> Kaihi <u>Melko harvinainen</u> Sokeus

Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u> Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus	
Sydän	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä ^{0,00} , bradykardia <u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, pidentynyt QT-aika, eteislepatus, kammion ekstrasystolia	<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) ^{^,0} , eteisvärinä ^{0,00} , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ⁰ , takykardia, sydämen vajaatoiminta ^{0,00} , sydänlihasiskemia ⁰
Verisuonisto	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemoliset tapahtumat [^] , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^,0,00} , hypotensio ⁰⁰ <u>Yleinen</u> Hypertensio, ekkymoosi [^]	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemoliset tapahtumat [^] , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^,0,00} <u>Yleinen</u> Vaskuliitti, hypotensio ⁰⁰ , hypertensio <u>Melko harvinainen</u> Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus ^{0,00} , nenäverenvuoto [^] , yskä <u>Yleinen</u> Ääntöhäiriö	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus rasituksessa ⁰ , hengenahdistus ^{0,00} , keuhkopussikipu ⁰⁰ , hypoksia ⁰⁰
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli ^{0,00} , ummetus ⁰ , vatsakipu ⁰⁰ , pahoinvointi, oksentelu ⁰⁰ , dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus <u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräsuolen verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto) ^{^,00} , nielishäiriö <u>Melko harvinainen</u> Koliitti, umpisuolen tulehdus	<u>Yleinen</u> Maha-suolikanavan verenvuoto ^{^,0,00} , ohutsuolen ahtauma ⁰⁰ , ripuli ⁰⁰ , ummetus ⁰ , vatsakipu ⁰⁰ , pahoinvointi, oksentelu ⁰⁰
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> Maksasoluvaurio ⁰⁰ , poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa ⁰ , hyperbilirubinemia <u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta [^]	<u>Yleinen</u> Kolestaasi ⁰ , maksatoksisuus, maksasoluvaurio ⁰⁰ , ALAT-pitoisuuden suureneminen, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa <u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta [^]

Iho ja ihonalainen kudος	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat [∞] , kutina <u>Yleinen</u> Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus <u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [∞] , ihon värimuutokset, valoherkkyysoireyhtymä	<u>Yleinen</u> Ihottumat [∞] <u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [∞]
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihashyökkös [∞] , lihaskrampit, luukipu [∞] , kipu ja epämukavuus luustossa, lihaksissa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu ^{∞,∞}), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu [∞] <u>Yleinen</u> Nivelten turvotus	<u>Yleinen</u> Lihashyökkös [∞] , luukipu [∞] , kipu ja epämukavuus luustossa, lihaksissa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu ^{∞,∞}) <u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien) ^{∞,∞} <u>Yleinen</u> Verivirtsaisuus [^] , virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys <u>Melko harvinainen</u> Hankinnainen Fanconin oireyhtymä	<u>Melko harvinainen</u> Munuaisten tubulusnekroosi
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Yleinen</u> Erektiohäiriö	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys ^{∞,∞} , turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume ^{∞,∞} , voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, luusto- ja lihaskivut, päänsärky ja vilunväristykset) <u>Yleinen</u> Rintakipu ^{∞,∞} , letargia	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys ^{∞,∞} <u>Yleinen</u> Perifeerinen turvotus, kuume ^{∞,∞} , voimattomuus
Tutkimukset	<u>Hyvin yleinen</u> Veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen <u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio [^]	

[^] Ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

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

◊◊ Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multipple myelooma ja jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa.

+ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

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

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

Monoterapian yhteenvetotaulukko

Seuraavat taulukot koostuvat myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyymfoomaa sekä niihin saatua monoterapiaa koskevien tutkimusten aikana kerätystä tiedosta.

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

Elinjärjestelmäluokka / suosittu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◊]	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume [◊] <u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◊] , keuhkoputkitulehdus
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{^,◊} , neutropenia ^{^,◊} , leukopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia ^{^,◊} , neutropenia ^{^,◊} , leukopenia <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◊}
Umpieritys	<u>Hyvin yleinen</u> Hypotyreoosi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun vähentyminen <u>Yleinen</u> Raudan ylikuormitus, painon lasku	<u>Yleinen</u> Hyperglykemia [◊] , ruokahalun vähentyminen
Psyykkiset häiriöt		<u>Yleinen</u> Mielialan vaihtelut ^{◊,~}
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Huimaus, päänsärky <u>Yleinen</u> Parestesia	
Sydän		<u>Yleinen</u> Akuutti sydäninfarkti ^{^,◊} , eteisvärinä [◊] , sydämen vajaatoiminta [◊]
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypertensio, hematooma	<u>Yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia ^{^,◊}

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Nenäverenvuoto [^]	
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus <u>Yleinen</u> Suun kuivuminen, dyspepsia	<u>Yleinen</u> Ripuli [◇] , pahoinvointi, hammassärky
Maksa ja sappi	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudος	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, ihon kuivuminen, kutina	<u>Yleinen</u> Ihottumat, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, luusto- ja lihaskivut (mukaan lukien selkäkipu [◇] ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu [◇]
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta [◇]
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, luusto- ja lihaskipu, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

[^] Ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

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

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

Valmisteyhteenvetoon mukaan ottamisessa käytetty algoritmi: Kaikki haittavaikutukset, jotka on havaittu vaiheen 3 tutkimuksen algoritmilla, on mainittu EU:n alueen valmisteyhteenvedossa. Näiden haittavaikutusten osalta tarkistettiin lisäksi vaiheen 2 tutkimuksen algoritmilla havaittujen haittavaikutusten 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.

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 hoidon aikana ilmenneet haittatahtumat, joita esiintyi ≥ 5 %:lla lenalidomia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 2 %
 - kaikki hoidon aikana ilmenneet 3. tai 4. asteen haittatahtumat, joita esiintyi 1 %:lla lenalidomia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 1 %
 - kaikki hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatahtumat, joita esiintyi 1 %:lla lenalidomia saaneista tutkittavista ja ero esiintyvyyksissä lenalidomidin ja lumelääkkeen välillä vähintään 1 %.
- Myelodysplastisia oireyhtymiä koskeva vaiheen 2 tutkimus
 - kaikki hoidon aikana ilmenneet haittatahtumat, joiden esiintyvyys lenalidomidihoitoa saaneilla tutkittavilla ≥ 5 %

- o kaikki hoidon aikana ilmenneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkittavista
- o kaikki hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkittavista.

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

Elinjärjestelmäluokka / suosittelutermi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	3.–4. asteen haittavaikutukset / yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , nenänielun tulehdus, keuhkokuume [◇] <u>Yleinen</u> Sinuiitti	<u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , keuhkokuume [◇]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio), okasolusyöpä ^{^,◇} , tyvisolusyöpä ^{^,◇}
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇] , anemia [◇] <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇}	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen, painon lasku, hypokalemia <u>Yleinen</u> Dehydraatio [◇]	<u>Yleinen</u> Dehydraatio [◇] , hyponatremia, hypokalsemia
Psyykkiset häiriöt	<u>Yleinen</u> Unettomuus	
Hermosto	<u>Yleinen</u> Dysgeusia, päänsärky, perifeerinen neuropatia	<u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, letargia
Kuulo ja tasapainoelin	<u>Yleinen</u> Kiertohuimaus	
Sydän		<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) ^{^,◇} , sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Hypotensio [◇]	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi [◇] , keuhkoembolia ^{^,◇} , hypotensio [◇]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus [◇]	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus [◇]

Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli [◇] , pahoinvointi [◇] , oksentelu [◇] , ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu [◇]	<u>Yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu [◇] , ummetus
Iho ja ihonalainen kudokset	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat (mukaan lukien allerginen dermatiitti), kutina <u>Yleinen</u> Yöhikoilu, ihon kuivuminen	<u>Yleinen</u> Ihottumat
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, selkäkipu <u>Yleinen</u> Nivelkipu, raajakipu, lihasheikkous [◇]	<u>Yleinen</u> Selkäkipu, lihasheikkous [◇] , nivelkipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta [◇]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus [◇] , perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume [◇] , yskä) <u>Yleinen</u> Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Kuume [◇] , voimattomuus [◇] , väsymys

[^] Ks. kohta 4.8, Valittujen hättävien vaikutusten kuvaus.

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

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

Folikulaarisen lymfooman yhdistelmähoiton yhteenvedon taulukko

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

Taulukko 5: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut hättävät vaikutukset follikulaarisesta lymfoomasta sairastavilla potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki hättävät vaikutukset / yleisyys	3.–4. asteen hättävät vaikutukset / yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>

	<p>Ylähengitysteiden infektio</p> <p><u>Yleinen</u> Keuhkokuume[◇], influenssa, keuhkoputkitulehdus, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio</p>	<p>Keuhkokuume[◇], sepsis[◇], keuhkoinfektio, keuhkoputkitulehdus, maha-suolitulehdus, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, selluliitti[◇]</p>
<p>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio)[^]</p> <p><u>Yleinen</u> Ihon okasolusyöpä^{◇,ns,+}</p>	<p><u>Yleinen</u> Tyvisolusyöpä^{^,◇}</p>
<p>Veri ja imukudos</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^,◇}, anemia[◇], trombositopenia[^], leukopenia^{**}, lymfopenia^{***}</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^,◇}</p> <p><u>Yleinen</u> Anemia[◇], trombositopenia[^], kuumeinen neutropenia[◇], pansytopenia, leukopenia^{**}, lymfopenia^{***}</p>
<p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun vähentyminen, hypokalemia</p> <p><u>Yleinen</u> Hypofosfatemia, dehydraatio</p>	<p><u>Yleinen</u> Dehydraatio, hyperkalsemia[◇], hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia</p>
<p>Psyykkiset häiriöt</p>	<p><u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus</p>	
<p>Hermosto</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky, huimaus</p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö</p>	<p><u>Yleinen</u> Pyörtyminen</p>
<p>Sydän</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö[◇]</p>	
<p>Verisuonisto</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypotensio</p>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkoembolia^{^,◇}, hypotensio</p>
<p>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus[◇], yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Suun ja nielun kipu, ääntöhäiriö</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus[◇]</p>
<p>Ruoansulatuselimistö</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Vatsakipu[◇], ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia</p> <p><u>Yleinen</u> Ylävatsakipu, suun tulehdus, suun kuivuus</p>	<p><u>Yleinen</u> Vatsakipu[◇], ripuli, ummetus, suun tulehdus</p>
<p>Iho ja ihonalainen kudos</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma[*], kutina</p> <p><u>Yleinen</u> Ihon kuivuminen, yöhikoilu,</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottuma[*], kutina</p>

	punoitus	
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskouristukset, selkäkipu, nivelkipu <u>Yleinen</u> Raajakipu, lihasheikkous, luusto- ja lihaskivut, lihaskipu, kaulakipu	<u>Yleinen</u> Lihasheikkous, kaulakipu
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio [◇]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat 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	

[^] Ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Follikulaarisessa lymfoomassa käytetty algoritmi:

Kontrolloitu vaiheen 3 tutkimus:

- NHL-007-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat, joita esiintyi $\geq 5,0$ %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys (%) lenalidomidia saavilla oli vähintään 2,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspotilasjoukko)
- NHL-007-tutkimuksen asteen 3/4 haittavaikutukset: kaikki hoidon aikana ilmenneet asteen 3 tai 4 haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidia saavilla oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspotilasjoukko)
- NHL-007-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidon aikana ilmenneet vakavat haittatapahtumat, joita esiintyi vähintään 1,0 %:lla tutkittavista lenalidomidi/rituksimabiryhmässä ja joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä (turvallisuuspotilasjoukko).

Follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla tehty yhden hoitoryhmän käsittävä vaiheen 3 tutkimus:

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

[◇] Vakavina raportoidut haittatapahtumat follikulaarista lymfoomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa.

⁺ Koskee vain vakavia haittavaikutuksia.

^{*} Ihottuma on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma.

^{**} Leukopenia on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: leukopenia ja valkosolun määrän lasku.

^{***} Lymfopenia on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: lymfopenia ja lymfosyyttimäärän lasku.

Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / yleisyys	3.–4. asteen 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 polyyppit)		<u>Harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä
Veri ja imukudos	<u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio [^] <u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio [^]
Umpieiritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoosi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Melko harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti	<u>Harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti <u>Tuntematon</u> Interstitialinen pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat) [^]
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta [^] , toksinen maksatulehdus [^] , sytolyttinen maksatulehdus [^] , kolestaattinen maksatulehdus [^] , sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen maksatulehdus [^]	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta [^] , toksinen maksatulehdus [^]
Iho ja ihonalainen kudos		<u>Melko harvinainen</u> Angioödeema <u>Harvinainen</u> Stevens–Johnsonin oireyhtymä [^] , toksinen epidermaalinen nekrolyysi [^] <u>Tuntematon</u> Leukosytoklastinen vaskuliitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [^]

[^] Ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Teratogeenisuus

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

Neutropenia ja trombosytopenia

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

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 4. asteen neutropenian esiintyvyyteen lumelääkeylläpitohoitoon verrattuna (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpitoaloin aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidihoidon keskeyttämiseen johtavia hoidon aikana ilmenneitä 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 ylläpitohoitona saaneessa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpitoaloin 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 lumelääkeylläpitohoitoon verrattuna (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % ylläpitoaloin aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

- *Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetomibiiniin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi*

SWOG S0777 -tutkimuksessa 4. asteen neutropenian havaittu esiintyvyys oli pienempi lenalidomidia yhdistelmänä bortetomibiiniin 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-verrokkiryhmään (17,2 % vs. 9,4 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä*

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

- *Potilaat, joilla on manttelisolulymfooma*

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

- *Potilaat, joilla on follikulaarinen lymfooma*

Follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille annettavaan lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmähoitoon liittyi suurempi 3. tai 4. asteen tai neutropenian ilmaantuvuus (50,7 % lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavilla potilailla vs. 12,2 % lumelääke/rituksimabihoitoa saavilla potilailla). Kaikki 3. tai 4. asteen 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 3. tai 4. asteen trombosytopenian ilmaantuvuus (1,4 % lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavilla potilailla vs. 0 % lumelääke/rituksimabihoitoa saavilla potilailla).

Laskimotromboembolia

Lenalidomidin käyttöön yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian lisääntynyt vaara, mutta lenalidomidia yhdistelmähoitona melfalaanin ja prednisonin kanssa saavilla potilailla ja lenalidomidimonoterapiaa saavilla multippelia 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 hoitokomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkymoosi).

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 nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

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

Uudet primaarikasvaimet

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

Akuutti myeloinen leukemia

- *Multippeli myelooma*

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

- *Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

Kliinisen tutkimuksen *post hoc* -analyysissä lenalidomidin käytöstä myelodysplastisten oireyhtymien hoitoon arvioitu 2 vuoden AML:ksi etenemisluku 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).

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

Tutkimuksessa MCL-002 syöpäoireet ja -löydökset pahenivat noin 10 %:lla lenalidomidihoidon saaneista potilaista verrattuna verrokkiryhmän 0 %:iin. Suurin osa näistä tapahtumista esiintyi hoitosykliä 1, kaikki

arvioitiin hoitoon liittyviksi ja suurin osa raporteista koski 1. tai 2. asteen haittavaikutusta. Potilailla, joilla on suuri manttelisolulymfooman MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat lähtötilanteessa 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 noin 10 %:lla tutkittavista. Kaikki raportit koskivat vaikeusasteen 1 tai 2 haittavaikutusta, ja kaikki niistä arvioitiin hoitoon liittyneiksi. Suurin osa tapahtumista ilmaantui hoitosykliä 1. Tuumorilyysioireyhtymää ei raportoitu tutkimuksessa MCL-001 (ks. kohta 4.4).

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX04.

Vaikutusmekanismi

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitiini-ligaasientsyymikompleksiä, johon kuuluu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiini (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijä (Roc1). Hematopoeettisissa 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 hematopoeettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja edistää niiden apoptoosia (mukaan lukien multippelin myelooman plasmaselulasvaimet, follikulaarisen lymfooman kasvainsolut ja ne, joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) välittämää immunitettia ja lisää NK-, T- ja NKT-solujen määrää. Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla on del(5q)-deleetio, lenalidomidi estää poikkeavaa kloonista valikoivasti lisäämällä del(5q)-solujen apoptoosia.

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

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluvat lisäksi muun muassa antiangiogeeniset ja proerytropoieettiset ominaisuudet. Lenalidomidi estää angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion sekä mikrosuonten muodostumisen, parantaa hematopoeettisten 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 on arvioitu 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 manttelisolulymfoomaa koskevassa vaiheen 2 tutkimuksessa sekä yhdessä indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa ja vaiheen 3b tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

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

Lenalidomidillä ylläpito- ja turvallisuus arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CALGB 100104 ja IFM 2005-02), joissa oli kaksi tutkimusryhmää.

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- ja turvallisuus arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CALGB 100104 ja IFM 2005-02), joissa oli kaksi tutkimusryhmää. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) satunnaistamisesta sairauden etenemispäivämäärään tai kuolemaan sen mukaan, kumpi näistä tapahtui ensin; tutkimuksessa ei selvitetty vaikutusta kokonaiselossaolon päätetapahtumaan. Yhteensä 460 potilasta satunnaistettiin: 231 potilasta lenalidomidiryhmään ja 299 lumelääkeryhmään. Demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat tasapainossa ryhmien välillä.

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

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

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

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

Taulukko 7. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

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

lv = luottamusväli, HR = riskitiheysuhde, max = enimmäismäärä, min = vähimmäismäärä, NE = ei arvioitavissa, OS = kokonaiselossaolo, PFS = elinaika ilman taudin etenemistä.

^a Mediaani perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

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

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

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

^f Kaikkien elossa olevien tutkimushenkilöiden seurannan mediaani autologisen kantasolusiirron jälkeen.

Tiedonkeruun katkaisupisteet: 17.12.2009 ja 1.2.2016

IFM 2005-02

Tutkimukseen hyväksyttiin diagnostitietokellä alle 65-vuotiaat potilaat, joille oli tehty autologinen kantasolusiirto ja jotka olivat hematologisen toipumisen aikaan saavuttaneet vähintään vakaan tautivasteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lenalidomidilla tai lumelääkkeellä (10 mg kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28; jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annosta rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan kerran vuorokaudessa). Tämän jälkeen annettiin kahden lenalidomidikuurin vakautushoito (25 mg vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1–21). Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

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

Kliinisten tutkimusten seurantatoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnsarvo ylitettiin. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen

lumelääkeryhmässä olleet potilaat eivät siirtyneet saamaan lenalidomidia ennen sairauden etenemistä. Lenalidomidiryhmä lopetettiin ehkäisevänä turvallisuustoimena sen jälkeen, kun uusien primaarikasvainten esiintyvyydessä oli havaittu epätasapaino (ks. kohta 4.4).

PFS-tulokset sokkoutuksen purkamisen aikaan ennalta suunnitellun välianalyysin jälkeen käyttäen tiedonkeruun katkaisupistettä 7.7.2010 (31,4 kuukauden seuranta) osoittivat sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienentyneen 48 % lenalidomidin hyväksi (HR = 0,52; 95 % lv 0,41, 0,66; p < 0,001). Kokonais-PFS:n mediaani oli 40,1 kuukautta (95 % lv 35,7, 42,4) lenalidomidiryhmässä vs. 22,8 kuukautta (95 % lv 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 elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) käyttäen tiedonkeruun katkaisupistettä 1.2.2016 (96,7 kuukautta seuranta) osoittaa edelleen etua PFS:n osalta: HR = 0,57 (95 % lv 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 % lv 21,2, 27,3) lumelääkeryhmässä. PFS2:lle havaittu HR oli 0,80 (95 % lv 0,66, 0,98; p = 0,026) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonais-PFS2:n mediaani oli 69,9 kuukautta (95 % lv 58,1, 80,0) lenalidomidiryhmässä vs. 58,4 kuukautta (95 % lv 51,1, 65,0) lumelääkeryhmässä. Havaittu HR kokonaiseslosaololle (OS) oli 0,90: (95 % lv 0,72, 1,13; p = 0,355) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonaiseslosaolon mediaani oli 105,9 kuukautta (95 % lv 88,8, NE) lenalidomidiryhmässä vs. 88,1 kuukautta (95 % lv 80,7, 108,4) lumelääkeryhmässä.

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

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

Lenalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (RVd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–14, bortetsomibia 1,3 mg/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. 28 vuorokauden hoitosykliä annettiin enintään kuusi (24 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22.

Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 523 potilasta, joista 263 potilasta satunnaistettiin RVd-ryhmään ja 260 potilasta Rd-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairautteen 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 % lv 0,61, 0,94; p = 0,010). Kokonais-PFS:n mediaani oli 42,5 kuukautta (95 % lv 34,0, 54,8) RVd-ryhmässä vs. 29,9 kuukautta (95 % lv 25,6, 38,2) Rd-ryhmässä. Etu todettiin riippumatta kantasolusiirtoon soveltuvuudesta.

Tutkimuksen tulokset (tiedonkeruun katkaisupiste 1.12.2016, kaikkien elossa olevien 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 mediaani ^a kuukausina (95 % lv) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95 % lv] ^c ; p-arvo ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Kokonaiselossaolo (kuukautta)		
OS:n mediaani ^a kuukausina (95 % lv) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 % lv] ^c ; p-arvo ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Vaste – n (%)		
Kokonaisvaste: CR, VGPR tai PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Seuranta (kuukautta)		
Mediaani ^e (min, max): kaikki potilaat	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

lv = luottamusväli; HR = riskitehyyssuhde; max = enimmäismäärä; min = vähimmäismäärä; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaolo; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä.

^a Mediaani perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin.

^b Mediaaniajan kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli.

^c Perustuu osittamattomaan Coxin verrannollisten riskitehyyksien malliin, jonka avulla verrattiin hoitoryhmiin (RVd:Rd) liittyneitä riskifunktioita.

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

^e Seuranta-ajan mediaani laskettiin satunnaistamispäivämäärästä.

Tiedonkeruun katkaisupiste: 1.12.2016.

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

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

Rd- ja Rd18-ryhmien potilaat ottivat lenalidomidia tutkimussuunnitelman mukaisesti 25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Aloitusannos ja annosohjelma säädettiin Rd- ja Rd18-ryhmissä iän ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohta 4.2). Yli

75-vuotiaat potilaat saivat deksametasonia 20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana antikoagulanttiprofylaksiaa (pienimolekyylinen hepariini, varfariini, hepariini, pieniannoksinen asetyylisalisylihappo).

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

Elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS), PFS2:ta ja kokonaiselossaoloa (OS) koskeva päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisupiste 3.3.2014), jossa kaikkien elossa olevien tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 45,5 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 9:

Taulukko 9. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)			
PFS:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % lv] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59, 0,80); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61, 0,83); < 0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86, 1,14); 0,866		
PFS2^e (kuukautta)			
PFS2:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % lv] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63, 0,86); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78, 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69, 0,93); 0,004		
Kokonaiselossaolo (kuukautta)			
OS:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % lv] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62, 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75, 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69, 0,99); 0,034		
Seuranta (kuukausina)			
Mediaani ^f (pienin, suurin): kaikki potilaat	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloomavaste^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Kokonaisvaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Vasteen kesto (kuukautta)^h			
Mediaani ^a (95 % lv) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = myelomahoito; lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; d = pieniannoksinen deksametasoni; HR = riskitiheysuhde; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaolo; P = prednisoni; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; Rd = Rd-hoitoa annetaan taudin dokumentoituun etenemiseen saakka; Rd18 = Rd-hoitoa annetaan 18 hoitosykliä; SE = keskivirhe; T = talidomidi; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*); vs. = verrattuna.

^a Mediaani perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

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

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

^e Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2).

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

^g Paras arvio vahvistetusta vasteesta tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määrytykset), tiedonkeruun katkaisupiste = 24.5.2013.

^h Tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013.

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

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 459 potilasta, joista 152 potilasta satunnaistettiin MPR+R-ryhmään, 153 potilasta MPR+p-ryhmään ja 154 potilasta MPp+p-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa kaikissa kolmessa ryhmässä; noin 50 %:lla kuhunkin ryhmään satunnaistetuista potilaista oli seuraavat ominaisuudet: ISS-luokka 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 kokonaiselossaolon (OS) analyysissä (tiedonkeruun katkaisupiste huhtikuu 2013) kaikkien elossa olevien tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 10:

Taulukko 10. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)			
PFS:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % lv]; p-arvo			
MPR+R vs. MPp+p		0,37 (0,27, 0,50); < 0,001	
MPR+R vs. MPR+p		0,47 (0,35, 0,65); < 0,001	

MPR+p vs. MPp+p	0,78 (0,60, 1,01); 0,059		
PFS2 (kuukautta) [□]			
PFS2:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % lv]; 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		
Kokonaiselossaolo (kuukautta)			
OS:n mediaani ^a , kuukautta (95 % lv)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % lv]; 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)
Tutkijoiden arvioima myelooman vasteluku n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
SD	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei arvioitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukautta)			
Mediaani ^a (95 % lv)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskitiheysuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = kokonaiselossaolo; p = lumelääke; P = prednisoni; PD = taudin eteneminen; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; SD = vakaa tauti; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*).

^a Mediaani perustuu Kaplan–Meierin estimaattiin.

[□] PFS2 (eksploraatiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikkeen mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myeloomahoidon aloittamiseen tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan.

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään. Lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa ensimmäisten neljän 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä tutkimuslääkityksen anto keskeytettiin vähintään kerran 20 potilaalla (9,1 %) verrattuna 65 potilaaseen (29,3 %) lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saaneessa ryhmässä.

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

Pidemmissä seurannassa ero kokonaisuolosuhteissa lenalidomidin ja pieniannoksen deksametasonin hyväksi kuitenkin pienenee.

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multippelillä 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 arvioiduista 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 ensimmäisten neljän hoitosyklin aikana. Deksametasoniannosta pienennettiin 40 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4 ensimmäisten neljän hoitosyklin jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa hoitoa oli tarkoitus jatkaa sairauden etenemiseen saakka. Kummassakin tutkimuksessa annoksen muuttaminen oli sallittua kliinisten ja laboratoriolöydösten perusteella.

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

Kummassakin tutkimuksessa demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet 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-toimintakyky (*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) (seuranta-ajan mediaani 98,0 viikkoa) osalta tilastollisesti merkitsevästi parempi ($p < 0,00001$) kuin pelkkä deksametasoni. Myös täydellinen vasteluku ja kokonaisvasteluku olivat kummankin tutkimuksen len/deks-tutkimusryhmässä merkitsevästi suuremmat kuin lumelääke/deks-tutkimusryhmässä. 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 seuranta-ajan mediaanin ollessa 130,7 viikkoa. Taulukossa 11 on yhteenveto tehon seuranta-analyysien tuloksista – yhdistetyt MM-009- ja MM-010-tutkimukset.

Tässä laajennetussa yhdistetyssä seuranta-analyysissä len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (N = 353) taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 60,1 viikkoa (95 % lv: 44,3, 73,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmää saaneilla potilailla (N = 351) 20,1 viikkoa (95 % lv: 17,7, 20,3). Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani oli len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 48,1 viikkoa (95 % lv: 36,4, 62,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 20,0 viikkoa (95 % lv: 16,1, 20,1). Hoidon keston mediaani oli 44,0 viikkoa (minimi 0,1, maksimi 254,9) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla ja 23,1 viikkoa (minimi 0,3, maksimi 238,1) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla. Täydellinen vaste (*complete response*, CR), osittainen vaste (*partial response*, PR) ja kokonaisvaste (CR+PR) pysyivät kummassakin tutkimuksessa len/deks-tutkimusryhmässä huomattavasti suurempina kuin lumelääke/deks-tutkimusryhmässä. Kokonaisuolosuhteiden mediaani on yhdistettyjen tutkimusten laajennetussa seuranta-analyysissä 164,3 viikkoa (95 % lv: 145,1, 192,6) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 % lv: 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, kokonaiselossaoluvun yhdistetty analyysi osoitti elossaolon olleen len/deks-yhdistelmähoidossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (HR = 0,833, 95 % lv = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Taulukko 11. Yhteenvedon tehon analyysien tuloksista laajennetun seurannan tiedonkeruun katkaisupisteissä – yhdistetyt tutkimukset MM-009 ja MM-010 (katkaisupisteet 23.7.2008 ja 2.3.2008)

Päätetapahtuma	Len/deks (N = 353)	Lumelääke/deks (N = 351)	
Aika tapahtumaan			Riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo^a
Aika taudin etenemiseen Mediaani [95 % lv], viikkoa	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p < 0,001
Elinaika ilman taudin etenemistä Mediaani [95 % lv], viikkoa	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p < 0,001
Kokonaiselossaolo Mediaani [95 % lv], viikkoa Yhden vuoden kokonaiselossaololuku	164,3 [145,1, 192,6] 82 %	136,4 [113,1, 161,7] 75 %	0,833 [0,687, 1,009], p = 0,045
Vasteluku			Vetosuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo^b
Kokonaisvaste [n, %] Täydellinen vaste [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001

a: Kaksisuuntainen log-rank-testi vertaamalla elossaolokäyriä hoitoryhmien välillä.

b: Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla on verensiirrosta riippuvainen anemia, jonka syynä 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 vähäistäkin punasoluvastetta ei todettu 16 viikon kuluttua. Potilaat, joilla todettiin edes vähäinen punasoluvaste, saivat jatkaa hoitoa kunnes punasoluarvot huononivat uudelleen, tauti eteni tai ilmaantui haittavaa 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 lenalidomidihoitoon tai jatkaa lenalidomidihoitoa suuremmalla annoksella (5–10 mg).

MDS-003-tutkimuksessa, jossa 148 potilasta sai lenalidomidia 10 mg:n annoksina, tehon ensisijaisessa analyysissä arvioitiin lenalidomidihoitojen 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

	MDS-004 n = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Lumelääke* N = 67	10 mg N = 148
Verensiirrosta riippumaton (≥ 182 vrk) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Verensiirrosta riippumaton (≥ 56 vrk) [#]	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 [∞]	NR	NR	114,4
Hgb:n suurenemisen mediaani, g/l	6,4	5,3	2,6	5,6

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

^{††} 5 mg lenalidomidia 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28 saaneet tutkimuspotilaat

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

[#] Liittyy hemoglobiinipitoisuuden suurenemiseen ≥ 10 g/l

[∞] Ei saavutettu (so. mediaania ei saavutettu)

MDS-004-tutkimuksessa huomattavasti suurempi osa myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavista potilaista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli riippumattomuus verensiirrosta (> 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 lenalidomidihoitoa, 27 potilasta (57,4 %) saavutti riippumattomuuden punaverisolusiiirroista.

Ajan mediaani riippumattomuuteen verensiirroista oli 10 mg:n lenalidomidihoitoa 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 lenalidomidihoitossa 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.

Manttelisolulymfooma

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta verrattiin manttelisolulymfoomapotilailla vaiheen 2, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkijan valitseman monoterapian tehoon ja turvallisuuteen sellaisilla potilailla, joiden tauti ei reagoi hoitoon viimeisimmässä hoito-ohjelmassa tai joiden tauti oli uusiutunut 1–3 kertaa (tutkimus MCL-002). Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita potilaita, joiden manttelisolulymfooma 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 hoitoaikeen mukaisen (intent-to-treat, ITT) potilasjoukon hoidon tehoa koskevat tulokset, jotka esitetään seuraavassa taulukossa.

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]^b (viikkoa)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekventiaalinen riskisuhde [95 % CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekventiaalinen log-rank-testi, p-arvo^e	0,004	
Vaste^a, n (%)		
Täydellinen vaste (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Osittainen vaste (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Vakaa tauti (SD) ^b	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 % KI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-arvo^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % KI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-arvo^e	0,043	
Vasteen kesto, mediaani^a [95 % CI] (viikkoa)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Kokonaiseloonjäänti		
HR [95 % KI]^c	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 = manttelisolulyymfooman kansainvälinen ennusteindeksi (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = ei oleellinen; ORR = kokonaisvasteluku; PD = taudin eteneminen; PFS = elin aika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; SCT = kantasolusiirto; SD: vakaa sairaus; SE = keskiarvo.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Laskettiin elinajan mediaanin 95 %:n luottamusvälinä.

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

^d 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).

^e 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).

Follikulaarinen lymfooma

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

Tutkimukseen satunnaistettiin suhteessa 1:1 yhteensä 358 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joilla oli tutkijan tai paikallisen patologin vahvistama histologisesti vahvistettu marginaalivivöhykkeen lymfooma tai asteen 1, 2 tai 3a follikulaarinen lymfooma (CD20-positiivinen flow-sytometrian 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 hoitosykliden 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 hoitosykliden 2–5 vuorokautena 1. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen 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 follikulaarista lymfoomaa tai marginaalivivöhykkeen lymfoomaa sairastavilla tutkittavilla. Tehon määrittäminen perustui elin aikaan 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 -kriteerin mukaan lukuun ottamatta PET-kuvausta sekä yleinen eloonjääminen (OS).

Koko potilasjoukkoa (sekä follikulaarinen lymfooma 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 follikulaarisista lymfoomaa sairastavilla potilailla - tutkimus CC-5013-NHL-007

	Follikulaarinen lymfooma (N=295)	
	Lenalidomidi ja rituksimabi (N=147)	Lumelääke ja rituksimabi (N=148)
Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (EMA:n sensurointisäännöt)		
PFS-ajan mediaani ^a (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	39,4 (25,1, ei arvioitavissa)	13,8 (11,22; 16,0)
Riskisuhde [95%:n luottamusväli] (kuukautta)	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-arvo	< 0,0001 ^c	
Objektiivinen vaste^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWG -vastekriteerit) 95%:n luottamusväli^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Täydellinen vaste^d, n (%) (IRC, 2007 IWG -vastekriteerit) 95%:n luottamusväli^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Vasteen kesto^d (mediaani) (kuukautta) 95% luottamusväli^a	36,6 (24,9, ei arvioitavissa)	15,5 (11,2; 25,0)
Yleinen eloonjääminen^{d,e} (OS)		
Yleinen elossaolo-osuus 5 vuoden kohdalla, n (%) 95 %:n luottamusväli	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Seuranta		
Seuranta-ajan mediaanikesto (min., maks.) (kuukautta)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Riskisuhde ja sen luottamusväli perustuvat osittamattomaan Coxin verrannollisten riskiteheyksien malliin.

^c P-arvo perustuu log-rank-testiin.

^d Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat eivät ole α -kontrolloituja

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

^f Tarkka luottamusväli binomijakaumalle.

Follikulaarinen lymfooma 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.

Induktihoitojaksossa lenalidomidia annettiin 20 mg toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden 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 60 mittaisen hoitosyklin vuorokautena 1 (hoitosyklit 3, 5, 7, 9 ja 11) enintään 12 hoitosyklin ajan. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (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 kokonaisiedoista (induktihoitojakso) - tutkimus CC-5013-NHL-008

	Kaikki tutkittavat			Folikulaarista lymfoomaa sairastavat tutkittavat		
	Yhteensä N = 187 ^a	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) b oli ≥ 6 kuukautta (95 % CI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0;96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR) b oli ≥ 12 kuukautta (95 % CI) ^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2;86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = luottamusväli

^a Ensisijainen analysoitava potilasjoukko tässä tutkimuksessa oli ne potilaat, joilla induktiohoidon teho oli arvioitavissa (IEE-potilasjoukko).

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

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

Huomautuksia: Analyysikoskee ainoastaan potilaita, jotka saavuttivat osittaisen vasteen (PR) tai sitä paremman vasteen induktiohoidon ensimmäisen antopäivän jälkeen ja ennen mahdollista ylläpitohoitojakson aikaista hoitoa ja induktiohoitojakson aikaista lymfoomahoitoa. Prosenttiosuus perustuu vasteen saavuttaneiden kokonaisuuteen.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

^{14}C -lenalidomidin sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä *in vitro*, kun keskimääräinen plasman proteiineihin sitoutuminen oli 23 % multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla ja 29 % terveillä vapaaehtoisilla.

Lenalidomidia esiintyy ihmisen siemennesteessä (< 0,01 % annoksesta) 25 mg/vrk -annostelun jälkeen, eikä lääkevalmistetta voida todeta terveiden tutkittavan 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 kuljettajaproteidi 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 tutkittavilla, joilla oli normaali munuaistoiminta, oli 90 %, ja 4 % lenalidomidista erittyi ulosteen kautta.

Lenalidomidin metabolia on vähäistä, sillä 82 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Hydroksilenalidomidi edustaa 4,59 %:a ja N-asetyylilenalidomidi 1,83 %:a erittyvästä annoksesta.

Lenalidomidin munuaispuhdistuma on suurempaa kuin glomerulaarinen suodattumisnopeus ja se siis ainakin erittyä aktiivisesti jossain määrin.

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

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lenalidomidin farmakokinetiikkaa tutkittiin muusta kuin syöpäsairaudesta johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Munuaisten toiminnan luokittelamiseen käytettiin tässä tutkimuksessa kahta menetelmää: 24 tunnin aikana mitattu virtsan kreatiniinipuhdistuma ja kreatiniinipuhdistuman arvioiminen Cockcroft–Gaultin kaavaa käyttäen. Tulokset osoittavat, että munuaistoiminnan heiketessä (< 50 ml/min) lenalidomidin kokonaispuhdistuma pienenee samassa suhteessa ja johtaa AUC-arvon suurenemiseen. AUC suureni keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla noin 4-kertaiseksi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkimuspotilailla noin 5-kertaiseksi verrattuna niiden tutkittavien ryhmään, jossa munuaisten toiminta oli normaali tai esiintyi lievää munuaisten vajaatoimintaa. Lenalidomidin puoliintumisaika pidentyi noin 3,5 tunnista henkilöillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min, yli 9 tuntiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt arvoon < 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan muuttanut lenalidomidin oraalista imeytymistä. Huippupitoisuus (C_{max}) oli samankaltainen terveillä tutkittavilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöä poistui noin 30 % lääkevalmisteesta. Suositellut annosmuutokset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kuvataan kohdassa 4.2.

Maksan vajaatoiminta

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

Muut sisäsyntyiset tekijät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrksijöillä > 2 000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75, 150 ja 300 mg/kg/vrk enintään 26 viikon ajan johti hoitoon liittyvän munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460 [i])

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: indigokarmiinilakka (E132)

2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka (E904)

Propyleeniglykoli (E1520)

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC/Al läpipainopakkaukset: pahvipakkaus, jossa 7, 14, 21, 28 tai 42 kovaa kapselia.

OPA/Al/PVC/Al kalenteriläpipainopakkaukset: pahvipakkaus, jossa 7, 14, 21, 28 tai 42 kovaa kapselia: 1, 2, 3, 4 tai 6 kalenteriläpipainopakkausta, joissa 7 kovaa kapselia kussakin.

OPA/Al/PVC/Al perforoidut yksittäispaketut läpipainopakkaukset: pahvipakkaus, jossa 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1 tai 28 x 1 kovaa kapselia.

OPA/Al/PVC/Al perforoidut yksittäispaketut kalenteriläpipainopakkaukset: pahvipakkaus, jossa 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1 tai 28 x 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja 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 hoitajien on läpipainopakkauksia tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Käsineet on tämän jälkeen riisuttava varovasti ihon altistumisen välttämiseksi ja laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin, joka hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet on tämän jälkeen pestävä huolellisesti saippualla ja vedellä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainopakkauksia tai kapseleita (ks. kohta 4.4).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg: 35319
5 mg: 35320
7,5 mg: 35321
10 mg: 35322
15 mg: 35323
20 mg: 35324
25 mg: 35325

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.08.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.04.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg eller 25 mg lenalidomid.

Hjälpämne med känd effekt:

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg: En kapsel innehåller 33,2 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 5 mg: En kapsel innehåller 66,4 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 7,5 mg: En kapsel innehåller 99,7 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 10 mg: En kapsel innehåller 132,9 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 15 mg: En kapsel innehåller 199,3 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 20 mg: En kapsel innehåller 265,8 mg laktos.
Lenalidomide Sandoz 25 mg: En kapsel innehåller 332,2 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg hårda kapslar

Kapsel med opak vit underdel och opak grön till ljusgrön överdel, med en längd på ca. 14,3 mm, märkta med "L9NL" och "2.5".

Lenalidomide Sandoz 5 mg hårda kapslar

Kapsel med opak vit underdel och opak vit överdel, med en längd på ca. 18,0 mm, märkta med "L9NL" och "5".

Lenalidomide Sandoz 7,5 mg hårda kapslar

Kapsel med opak vit underdel och opak gul överdel, med en längd på ca. 18,0 mm, märkta med "L9NL" och "7.5".

Lenalidomide Sandoz 10 mg hårda kapslar

Kapsel med opak gul underdel och opak grön till ljusgrön överdel, med en längd på ca. 21,7 mm, märkta med "L9NL" och "10".

Lenalidomide Sandoz 15 mg hårda kapslar

Kapsel med opak vit underdel och opak blå till ljusblå överdel, med en längd på ca. 21,7 mm, märkta med "L9NL" och "15".

Lenalidomide Sandoz 20 mg hårda kapslar

Kapsel med opak blå till ljusblå underdel och opak grön till ljusgrön överdel, med en längd på ca. 21,7 mm, märkta med "L9NL" och "20".

Lenalidomide Sandoz 25 mg hårda kapslar

Kapsel med opak vit underdel och opak vit överdel, med en längd på ca. 21,7 mm, märkta med "L9NL" och "25".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipelt myelom

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

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

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

Myelodysplastiskt syndrom

Lenalidomide Sandoz 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

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

Follikulärt lymfom

Lenalidomide Sandoz 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 Lenalidomide Sandoz måste ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av anticancerbehandlingar.

För alla indikationer som beskrivs nedan:

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

Dosering

Nydiagnostiserat multipelt myelom (NDMM)

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

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

Rekommenderad dos

Rekommenderad startdos av lenalidomid är 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1 till 21 i upprepade 28-dagarscykler. Rekommenderad dos av dexametason är 40 mg oralt en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i upprepade 28-dagarscykler. Patienterna kan fortsätta behandlingen med lenalidomid och dexametason fram till sjukdomsprogression eller intolerans.

- *Dosminskningssteg*

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

^a Dosreduktion för båda läkemedlen kan hanteras oberoende av varandra

- *Trombocytopeni*

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

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

- *Absolut neutrofilantal (ANC) - neutropeni*

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

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

För hematologisk toxicitet kan 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 trombocytal på $\geq 100 \times 10^9/l$ i början av en ny cykel).

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

Initial behandling: Lenalidomid i kombination med bortezomib och dexametason

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

Den rekommenderade startdosen är lenalidomid 25 mg oralt en gång dagligen på dag 1–14 i varje 21-dagarscykel i kombination med bortezomib och dexametason. Bortezomib ska administreras genom subkutan injektion (1,3 mg/m² kroppsyta) två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagarscykel.

För ytterligare information om dos, schema och dosjusteringar för läkemedel som administreras samtidigt med lenalidomid, se avsnitt 5.1 och motsvarande produktresumé.

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

Fortsatt behandling: Lenalidomid i kombination med dexametason tills progression

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

- *Dosminskningssteg*

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

^aDosminskning för alla läkemedel kan hanteras oberoende.

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

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

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

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

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

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

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

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

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

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

- *Trombocytopeni*

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

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

Rekommenderad dos

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

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

- *Dosminskningssteg*

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

- *Trombocytopeni*

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

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

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 neutrofilital (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 lenalidomidbehandlingen.

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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt behandlingen med lenalidomid
Återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2, -3, -4 eller -5) Ge inte doser under dosnivå -5

Follikulärt lymfom (FL)

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

Rekommenderad dos

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

- *Dosminskningssteg*

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

För 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 nivå (dosnivå -1)
För varje efterföljande minskning under $50 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 50 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre dosnivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

- *Absolut neutrofiltal (ANC) - neutropeni*

När ANC	Rekommenderad åtgärd ^a
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 $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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 $\geq 38,5$ °C) eller minskning till $< 0,5 \times 10^9/l$	Avbryt lenalidomidbehandlingen och utför fullständig blodstatus minst var sjunde dag
Återgår till $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Återuppta lenalidomid på nästa lägre nivå (dosnivå -2 eller -3). Ge inte doser under dosnivå -3.

^a Om neutropeni är den enda toxiciteten på någon dosnivå, starta, efter läkares bedömning, 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 ett steg och behandlingen med lenalidomid fortsätta. Riklig intravenös väsketillförsel och lämplig läkemedelsbehandling enligt lokala rutiner ska ges tills elektrolytvärdena har normaliserats. Rasburikas kan behöva sättas in för att minska hyperurikemi.

Eventuell sjukhusinläggning avgörs av läkaren.

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

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

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

Behandling med lenalidomid kan efter läkarens bedömning fortsätta hos patienter med tumour flare reaction (TFR) av grad 1 eller 2 utan avbrott eller justering. Om läkaren bedömer det som lämpligt kan behandling med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), kortikosteroider med korttidseffekt och/eller narkotiska analgetika administreras. Hos patienter med TFR av grad 3 eller 4 ska behandlingen med

lenalidomid tillfälligt avbrytas och NSAID, kortikosteroider och/eller narkotiska analgetika 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 Sandoz 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: patienter som inte är lämpade för transplantation*

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

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

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

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

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

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

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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

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

- *Mantelcellslymfom*

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

- *Folikulärt lymfom*

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

- *Multipelt myelom*

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

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

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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering	
	Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	Startdos
Dosnivå -1*		2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
Dosnivå -2*		2,5 mg en gång varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	Startdosa	2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -1*	2,5 mg varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)

	Dosnivå -2*	2,5 mg två gånger i veckan (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
Kronisk njursvikt (ESRD, End Stage Renal Disease) (CLcr < 30 ml/min, dialyskrävande) På dialysdagar ska dosen administreras efter dialysen.	Startdos	2,5 mg en gång dagligen (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -1*	2,5 mg varannan dag (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)
	Dosnivå -2*	2,5 mg två gånger i veckan (dag 1 till 28 av upprepade 28-dagarscykler)

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

- *Mantelcellslymfom*

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

- *Folikulärt lymfom*

Njurfunktion (CLcr)	Dosjustering (dag 1 till 21 av upprepade 28-dagarscykler)
Måttligt nedsatt njurfunktion ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min)	10 mg en gång dagligen ^{1,2}
Gravt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min, ej dialyskrävande)	5 mg en gång dagligen
Kronisk njursvikt (ESRD, End Stage Renal Disease) (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 Till 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Oral användning

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 Lenalidomide Sandoz eller strax efter det att han slutat att ta Lenalidomide Sandoz, ska han informera sin behandlande läkare omedelbart och att det rekommenderas att den kvinnliga partnern remitteras till en läkare som är specialist inom eller har erfarenhet av teratologi för utvärdering och rådgivning.

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

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

Preventivmetoder

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

Följande kan betraktas som exempel på lämpliga preventivmetoder:

- implantat
- levonorgestrelutsöndrande intrauterint system (IUS)
- depotformulering av medroxyprogesteronacetat
- tubarsterilisering
- samlag med en vasektomerad manlig partner; vasektomi måste vara bekräftad av två negativa spermaanalyser
- ägglossningshämmande tabletter med endast progesteron (dvs. desogestrel).

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

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

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

Graviditetstest

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

Före inledning av behandling

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

Uppföljning och behandlingens slut

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

Ytterligare försiktighetsmått

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

Patienter får inte ge blod, 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 manliga och kvinnliga patienter om den förväntade teratogena risken och de strikta preventivmetoder som specificeras i graviditetspreventionsprogrammet samt förse patienterna med lämplig patientutbildningsbroschyr, patientkort och/eller likvärdigt verktyg i enlighet med det nationella införda patientkortssystemet. Ett nationellt kontrollerat distributionssystem har införts i samarbete med varje nationell tillsynsmyndighet. Det kontrollerade distributionssystemet innefattar användningen av ett patientkort och/eller likvärdigt verktyg för förskrivnings- och/eller dispenseringskontroller, och insamling av detaljerade uppgifter i relation till indikationen i syfte att noga övervaka användning utanför indikationen inom det nationella området. Helst ska graviditetstestning, receptförskrivning och dispensering ske på samma dag. Dispensering av lenalidomid till fertila kvinnor ska ske inom 7 dagar efter förskrivningen och efter ett medicinskt övervakat negativt graviditetstestresultat. Recept till fertila kvinnor får gälla för behandling 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 tromboembolism (företrädesvis djup ventrombos och lungembolism). Risken för venös tromboembolism sågs i mindre utsträckning med lenalidomid i kombination med melfalan och prednison.

Hos patienter med multipelt myelom, myelodysplastiskt syndrom och mantelcellslymfom associerades behandlingen med lenalidomid som monoterapi med en lägre risk för venös tromboembolism (företrädesvis

djup ventrombos och lungemboli) än hos patienter med multipelt myelom som behandlas med lenalidomid i kombinationsbehandling (se avsnitt 4.5 och 4.8).

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

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

Patienter och läkare uppmanas att vara observanta på tecken och symtom på tromboembolism. Patienter ska instrueras att söka läkarvård om de utvecklar symtom som andfåddhet, bröstsmärta, svullna armar eller ben. Profylaktiska, antitrombotiska läkemedel bör rekommenderas, särskilt hos patienter med flera trombotiska riskfaktorer. Beslutet att sätta in 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 follikulärt lymfom ska övervakning ske varje vecka under de första 3 veckorna i cykel 1 (28 dagar), varannan vecka under cykel 2 till och med 4, och därefter i början av varje cykel.

Behandlingsavbrott och/eller dosminskning kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Myelodysplastiskt syndrom*

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

- *Mantelcellslymfom*

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

- *Folikulärt lymfom*

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

Sköldkörtelrubbningar

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

Perifer neuropati

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

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

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

Eftersom lenalidomid har antineoplastisk aktivitet kan komplikationer i form av tumörlyssyndrom (TLS) förekomma. Fall av TLS och 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 iaktas 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).

- *Follikulärt lymfom*

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

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

Tumörbörda

- *Mantelcellslymfom*

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

Tidig död

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

Biverkningar

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

Patienter med stor tumörbörda bör därför övervakas noga vad gäller biverkningar (se avsnitt 4.8), däribland tecken på smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR). Se avsnitt 4.2 för dosjusteringar för TFR. Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Allergiska reaktioner och svåra hudreaktioner

Fall av allergiska reaktioner, inklusive angioödem, anafylaktisk reaktion och svåra kutana reaktioner, däribland SJS, TEN och DRESS, har rapporterats hos patienter som behandlats med lenalidomid (se avsnitt 4.8). Förskrivaren ska informera patienterna om tecken och symtom på dessa reaktioner och uppmana dem att omedelbart söka medicinsk vård om de utvecklar dessa symtom. Lenalidomid måste sättas ut vid angioödem, anafylaktisk reaktion, exfoliativt eller bullöst hudutslag, eller om SJS, TEN eller DRESS misstänks, och ska inte återupptas efter avbrott på grund av dessa reaktioner. Uppehåll i, eller utsättning av behandlingen med lenalidomid ska övervägas vid andra typer av hudreaktioner beroende på deras svårighetsgrad. Patienter som tidigare haft allergiska reaktioner under behandling med talidomid ska övervakas noga, eftersom en möjlig korsreaktion mellan lenalidomid och talidomid har rapporterats i litteraturen. Patienter med anamnes på svåra utslag i samband med talidomidbehandling ska inte behandlas med lenalidomid.

Nya primära maligniteter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Karyotyp*

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

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

- *TP53-status*

En mutation av TP53 förekommer hos 20 till 25 % av patienter med MDS-del (5q) med lägre risk och förknippas med en högre risk för progression till akut myeloisk leukemi (AML). I en post-hoc-analys av en klinisk prövning av lenalidomid vid myelodysplastiska syndrom med låg risk eller intermediär- 1-risk (MDS-

004) var den beräknade frekvensen av progression till AML efter 2 år 27,5 % hos patienter med IHC-p53-positivitet (1 % brytnivå för kraftig nukleär färgning, med användning av immunohistologiska bedömning av p53-protein som ett surrogat för TP53-mutationsstatus) och 3,6 % hos patienter med IHC-p53-negativitet ($p = 0,0038$) (se avsnitt 4.8).

Progression till andra maligniteter vid mantelcellslymfom

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

Nya primära maligniteter vid follikulärt lymfom

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

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

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

Lever sjukdomar

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

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

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

Infektion med eller utan neutropeni

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

Viral reaktivering

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

Några av fallen av viral reaktivering hade dödlig utgång.

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

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

Progressiv multifokal leukoencefalopati

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

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

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

- *Patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom*

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

Katarakt

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

Lenalidomide Sandoz innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, det vill säga 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. hormonsättningsterapi, ska användas med försiktighet hos patienter med multipelt myelom som får lenalidomid och dexametason (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Orala preventivmedel

Inga interaktionsstudier har gjorts med orala preventivmedel. Lenalidomid är inte en enzyminducerare. I en in vitro-studie med humana hepatocyter inducerades inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 och

CYP3A4/5 av lenalidomid vid olika testade koncentrationer. Om lenalidomid ges ensamt, förväntas därför inte induktion som leder till minskad effekt av läkemedel, däribland hormonella preventivmedel. Emellertid är dexametason en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 och påverkar sannolikt också andra enzymer och transportproteiner. Det kan inte uteslutas att effekten av orala preventivmedel försvagas under behandling. Effektiva åtgärder för att undvika graviditet måste vidtagas (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin

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

Digoxin

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

Statiner

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

Dexametason

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Kvinnor i fertil ålder / Preventivmetoder för kvinnor och män

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Multipelt myelom: patienter med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

- venös tromboembolism (djup ventrombos, lungembolism) (se avsnitt 4.4)
- neutropeni av grad 4 (se avsnitt 4.4).

De observerade biverkningar som inträffade oftare vid behandling av multipelt myelom med lenalidomid och dexametason än med placebo och dexametason i poolade kliniska prövningar (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 tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli) (se avsnitt 4.4)
- grad 3 eller 4 av neutropeni, febril neutropeni och grad 3 eller 4 av trombocytopeni (se avsnitt 4.4).

De oftast observerade biverkningarna vilka uppkom mer frekvent i lenalidomidgrupperna jämfört med kontrollarmen i fas 3-studien var neutropeni (76,8 %), trombocytopeni (46,4 %), diarré (34,8 %), förstoppning (19,6 %), illamående (19,6 %), klåda (25,4 %), utslag (18,1 %), trötthet (18,1 %) och muskelskramper (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 förekom oftare i lenalidomidarmen jämfört med kontrollarmen i studien MCL-002 var neutropeni (50,9 %), anemi (28,7 %), diarré (22,8 %), trötthet (21,0 %), förstoppning (17,4 %), pyrexia (16,8 %) och hudutslag (inklusive allergisk dermatit) (16,2 %).

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

Under behandlingscykel 1 avbröts behandlingen hos 11/81 (14 %) patienter med stor tumörbörda i lenalidomidarmen jämfört med 1/28 (4 %) i kontrollgruppen. Det huvudsakliga skälet för avbruten behandling hos patienter med stor tumörbörda under behandlingscykel 1 i lenalidomidarmen var biverkningar, 7/11 (64 %). Stor tumörbörda definierades som minst en lesion ≥ 5 cm i diameter eller 3 lesioner ≥ 3 cm.

Folikulärt lymfom

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

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

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

Sammanfattning i tabellform för monoterapi vid MM

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

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

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

Lever och gallvägar	<u>Mycket vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden	<u>Vanliga</u> Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Hudutslag, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer <u>Vanliga</u> Myalgi, muskuloskeletal smärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni, pyrexia	<u>Vanliga</u> Trötthet, asteni

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

* Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

^ Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

Sammanfattning i tabellform för kombinationsbehandling vid MM

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

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Pneumoni [◊] , övre luftvägsinfektion [◊] , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◊] , nasofaryngit, faryngit, bronkit [◊] <u>Vanliga</u> Sepsis [◊] , sinusit [◊]	<u>Vanliga</u> Pneumoni [◊] , bakteriella, virala och fungala infektioner (inklusive opportunistiska infektioner) [◊] , sepsis [◊] , bronkit [◊]
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	<u>Mindre vanliga</u> Basalcellskarcinom ^{^,◊} , skivepitelcancer ^{^,◊,*}	<u>Vanliga</u> Akut myeloisk leukemi [◊] , myelodysplastiskt syndrom [◊] , skivepitelcancer i huden ^{^,◊,**} <u>Ovanliga</u> Akut leukemi av T-cellstyp [◊] , basalcellskarcinom ^{^,◊} , tumörlöslighetssyndrom

Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^,◊, ∞}, trombocytopeni^{^,◊, ∞}, anemi[◊], blödningsrubbnings[^], leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊]</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hemolys, autoimmun hemolytisk anemi, hemolytisk anemi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^,◊, ∞}, trombocytopeni^{^,◊, ∞}, anemi[◊], leukopeni, lymfopeni</p> <p><u>Vanliga</u> Febril neutropeni^{^,◊}, pancytopeni[◊], hemolytisk anemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Hyperkoagulation, koagulopati</p>
Immunsystemet	<p><u>Mindre vanliga</u> Överkänslighet[^]</p>	
Endokrina systemet	<p><u>Vanliga</u> Hypotyroidism</p>	
Metabolism och nutrition	<p><u>Mycket vanliga</u> Hypokalemi^{◊, ∞}, hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi[◊], hyponatremi[◊], dehydrering[∞], minskad aptit[∞], viktninskning</p> <p><u>Vanliga</u> Hypomagnesemi, hyperurikemi, hyperkalcemi⁺</p>	<p><u>Vanliga</u> Hypokalemi^{◊, ∞}, hyperglykemi, hypokalcemi[◊], diabetes mellitus[◊], hypofosfatemi, hyponatremi[◊], hyperurikemi, gikt, dehydrering[∞], nedsatt aptit, viktninskning</p>
Psykiska störningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Depression, sömnlöshet</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Nedsatt libido</p>	<p><u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati[∞], parestesi, yrsel[∞], tremor, dysgeusi, huvudvärk</p> <p><u>Vanliga</u> Ataxi, nedsatt balans, synkope[∞], neuralgi, dysestesi</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Perifer neuropati[∞]</p> <p><u>Vanliga</u> Cerebrovaskulär händelse[◊], yrsel[∞], synkope[∞], neuralgi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Intrakraniell blödning[^], transitorisk ischemisk attack, cerebral ischemi</p>
Ögon	<p><u>Mycket vanliga</u> Katarakt, dimsyn</p> <p><u>Vanliga</u> Nedsatt synskärpa</p>	<p><u>Vanliga</u> Katarakt</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Blindhet</p>
Öron och balansorgan	<p><u>Vanliga</u> Dövhet (inklusive hypoakusi), tinnitus</p>	
Hjärtat	<p><u>Vanliga</u> Förmaksflimmer^{◊, ∞}, bradykardi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Arytmi, QT-förlängning, förmaksfladder, ventrikulär extrasystole</p>	<p><u>Vanliga</u> Hjärtinfarkt (inklusive akut)^{^,◊}, förmaksflimmer^{◊, ∞}, kronisk hjärtsvikt[◊], takykardi, hjärtsvikt^{◊, ∞}, myokardischemi[◊]</p>

Blodkärl	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^{^,◊, ∞}, hypotension[∞]</p> <p><u>Vanliga</u> Hypertoni, ekkymos[^]</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Venösa tromboembolihändelser, främst djup ventrombos och lungemboli^{^,◊, ∞}</p> <p><u>Vanliga</u> Vaskulit, hypotoni[∞], hypertoni</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ischemi, perifer ischemi, Intrakraniell venös sinustrombos</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Dyspné^{◊, ∞}, näsblod[^], hosta</p> <p><u>Vanliga</u> Dysfoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Andnöd[◊], dyspné^{◊, ∞}, pleuritmärta[∞], hypoxi[∞]</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Diarré^{◊, ∞}, förstoppning[◊], buksmärta[∞], illamående, kräkning[∞], dyspepsi, muntorrhet, stomatit</p> <p><u>Vanliga</u> Magtarmblödning (inklusive rektal blödning, blödande hemorrojder, blödande magsår och blödning i tandköttet)^{^, ∞}, dysfagi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Kolit, blindtarmsinflammation</p>	<p><u>Vanliga</u> Blödning i magtarmkanalen^{^,◊,∞}, obstruktion i tunntarmen[∞], diarré[∞], förstoppning[◊], buksmärta[∞], illamående, kräkning[∞]</p>
Lever och gallvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Förhöjt ALAT, förhöjt ASAT</p> <p><u>Vanliga</u> Hepatocellulär skada[∞], onormala leverfunktionsvärden[◊], hyperbilirubinemi</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt[^]</p>	<p><u>Vanliga</u> Gallstas[◊], levertoxicitet, hepatocellulär skada[∞], förhöjt ALAT, onormala leverfunktionsvärden[◊]</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Leversvikt[^]</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag[∞], klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Urtikaria, ökad svettning, torr hud, hyperpigmentering i huden, eksem, erytem</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[∞], missfärgad hud, fotosensitivitetsreaktion</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag[∞]</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom[∞]</p>

Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelsvaghet[∞], muskelkramp, skelettsmärta[∞], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{∞, ∞}), smärta i extremitet, myalgi, artralgi[∞]</p> <p><u>Vanliga</u> Ledsvullnad</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet[∞], skelettsmärta[∞], smärta och obehag i muskuloskeletala systemet och bindväv (inklusive ryggsmärta^{∞, ∞})</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Ledsvullnad</p>
Njurar och urinvägar	<p><u>Mycket vanliga</u> Njursvikt (inklusive akut)^{∞, ∞}</p> <p><u>Vanliga</u> Hematuri[∞], urinretention, urininkontinens</p> <p><u>Mindre vanliga</u> Förvärvat Fanconis syndrom</p>	<p><u>Mindre vanliga</u> Renal tubulär nekros</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p><u>Vanliga</u> Erektill dysfunktion</p>	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><u>Mycket vanliga</u> Trötthet^{∞, ∞}, ödem (inklusive perifert ödem), pyrexia^{∞, ∞}, asteni, influensaliknande sjukdom (inklusive pyrexia, hosta, myalgi, muskuloskeletala smärta, huvudvärk och stelhet)</p> <p><u>Vanliga</u> Bröstsmärta^{∞, ∞}, letargi</p>	<p><u>Vanliga</u> Trötthet^{∞, ∞}</p> <p><u>Vanliga</u> Perifert ödem, pyrexia^{∞, ∞}, asteni</p>
Undersökningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet</p> <p><u>Vanliga</u> Förhöjt C-reaktivt protein</p>	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p><u>Vanliga</u> Fall, kontusion[∞]</p>	

[∞] Se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

⁺ Gäller endast allvarliga läkemedelsbiverkningar

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

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

Tabellsammanfattning från monoterapi

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

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

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

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 [◇] och smärtor i extremiteter), artralgi, myalgi	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor [◇]
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◇]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia, hosta, faryngit, myalgi, muskuloskeletal smärta, huvudvärk)	<u>Vanliga</u> Pyrexia
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		<u>Vanliga</u> Fall

[^] Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

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

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

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

[#] Algoritm som tillämpas för myelodysplastiska syndrom:

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

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

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

Hud och subkutan vävnad	<u>Mycket vanliga</u> Utslag (inklusive allergisk dermatit), pruritus <u>Vanliga</u> Nattliga svettningar, torr hud	<u>Vanliga</u> Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggsmärtor <u>Vanliga</u> Artralgi, extremitetssmärta, muskelsvaghet [◊]	<u>Vanliga</u> Ryggsmärtor, muskelsvaghet [◊] , artralgi, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar		<u>Vanliga</u> Njursvikt [◊]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mycket vanliga</u> Trötthet, asteni [◊] , perifert ödem, influensaliknande syndrom (inklusive pyrexia [◊] , hosta) <u>Vanliga</u> Frossbrytningar	<u>Vanliga</u> Pyrexia [◊] , asteni [◊] , trötthet

[^] Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

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

Algoritm som användes för mantelcellslymfom:

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

Tabellsammanfattning för kombinationsbehandling vid FL

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

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3-4/frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Mycket vanliga</u> Övre luftvägsinfektion <u>Vanliga</u> Pneumoni [◊] , influensa, bronkit, sinuit, urinvägsinfektion	<u>Vanliga</u> Pneumoni [◊] , sepsis [◊] , lunginfektion, bronkit, gastroenterit, sinuit, urinvägsinfektion, cellulit [◊]

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<p><u>Mycket vanliga</u> TFR[^]</p> <p><u>Vanliga</u> Skivepitelcancer i huden^{^, +}</p>	<p><u>Vanliga</u> Basalcellskarcinom[◊]</p>
Blodet och lymfsystemet	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^, ◊}, anemi[◊], trombocytopeni[^], leukopeni^{**}, lymfopeni^{**}</p>	<p><u>Mycket vanliga</u> Neutropeni^{^, ◊}</p> <p><u>Vanliga</u> Anemi[◊], trombocytopeni[^], febril neutropeni[◊], pancytopeni, leukopeni^{**}, lymfopeni^{***}</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, hyperkalcemi[◊], hypokalemi, hypofosfatemi, hyperurikemi</p>
Psykiska störningar	<p><u>Vanliga</u> Depression, sömnlöshet</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> Arytmi[◊]</p>	
Blodkärl	<p><u>Vanliga</u> Hypotoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Lungemboli^{^, ◊}, hypotoni</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><u>Mycket vanliga</u> Dyspné[◊], hosta</p> <p><u>Vanliga</u> Orofaryngeal smärta, dysfoni</p>	<p><u>Vanliga</u> Dyspné[◊]</p>
Magtarmkanalen	<p><u>Mycket vanliga</u> Buksmärta[◊], diarré, förstoppning, illamående, kräkningar, dyspepsi</p> <p><u>Vanliga</u> Övre buksmärta, stomatit, muntorrhet</p>	<p><u>Vanliga</u> Buksmärta[◊], diarré, förstoppning, stomatit</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><u>Mycket vanliga</u> Hudutslag[*], klåda</p> <p><u>Vanliga</u> Torr hud, nattliga svettningar, erytem</p>	<p><u>Vanliga</u> Hudutslag[*], klåda</p>

Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><u>Mycket vanliga</u> Muskelspasmer, ryggvärk, artralgi</p> <p><u>Vanliga</u> Smärta i extremiteter, muskelsvaghet, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta</p>	<p><u>Vanliga</u> Muskelsvaghet, nacksmärta</p>
Njurar och urinvägar		<p><u>Vanliga</u> Akut njurskada[◇]</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	<p><u>Mycket vanliga</u> Pyrexia, trötthet, asteni, perifert ödem</p> <p><u>Vanliga</u> Sjukdomskänsla, frossbrytningar</p>	<p><u>Vanliga</u> Trötthet, asteni</p>
Undersökningar	<p><u>Mycket vanliga</u> Förhöjt alaninaminotransferas</p> <p><u>Vanliga</u> Viktninskning, förhöjt blodbilirubin</p>	

[^] Se avsnitt 4.8 Beskrivning av särskilda biverkningar

Algoritm som användes för folliculärt lymfom:

Kontrollerad fas 3-studie:

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

FL, enarmad fas 3-studie:

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

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

⁺ Gäller endast allvarliga biverkningar

^{*} Hudutslag omfattar de godkända termerna utslag och makulopapulöst utslag

^{**} Leukopeni omfattar de godkända termerna leukopeni och minskat antal vita blodkroppar

^{***} Lymfopeni omfattar de godkända termerna lymfopeni och minskat antal lymfocyter

Sammanfattning i tabellform av biverkningar efter godkännande

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

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

Organsystem / Godkänd term	Alla biverkningar/frekvens	Biverkningar av grad 3- 4/Frekvens
Infektioner och infestationer	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus	<u>Ingen känd frekvens</u> Virusinfektioner, inklusive reaktivering av herpes zoster och hepatit B-virus
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)		<u>Sällsynta</u> Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	<u>Ingen känd frekvens</u> Förvärvad hemofili	
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion [^] <u>Ingen känd frekvens</u> Avstötning av transplanterade organ	<u>Sällsynta</u> Anafylaktisk reaktion [^]
Endokrina systemet	<u>Vanliga</u> Hypotyreoidism	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<u>Mindre vanliga</u> Pulmonell hypertension	<u>Sällsynta</u> Pulmonell hypertension <u>Ingen känd frekvens</u> Interstitiell pneumoni
Magtarmkanalen		<u>Ingen känd frekvens</u> Pankreatit, perforation i magtarmkanalen (inklusive divertikulär, inälv- och tjocktarmsperforation) [^]
Lever och gallvägar	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt [^] , toxisk hepatit [^] , cytolytisk hepatit [^] , kolestatisk hepatit [^] , blandad cytolytisk/kolestatisk hepatit [^]	<u>Ingen känd frekvens</u> Akut leversvikt [^] , toxisk hepatit [^]
Hud och subkutan vävnad		<u>Mindre vanliga</u> Angioödem <u>Sällsynta</u> Stevens-Johnsons syndrom [^] , toxisk epidermal nekrolys [^] <u>Ingen känd frekvens</u> Leukocytoklastisk vaskulit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom [^]

[^] se avsnitt 4.8 med beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

Teratogenicitet

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

graviditet förväntas en teratogen effekt hos människa.

Neutropeni och trombocytopeni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Patienter med myelodysplastiskt syndrom*

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

- *Patienter med mantelcellslymfom*

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

- *Patienter med follikulärt lymfom*

Kombinationen av lenalidomid och rituximab hos patienter med follikulärt lymfom associeras med högre frekvens av neutropeni av grad 3 eller grad 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 grad 4 (1,4 % hos patienter som behandlades med lenalidomid/rituximab jämfört med 0 % hos patienter som behandlades med placebo/rituximab).

Venös tromboembolism

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

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

Hjärtinfarkt

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

Blödningsrubbningar

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

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 behandlas med

lenalidomid (se avsnitt 4.4).

Nya primära maligniteter

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

Akut myeloisk leukemi

- *Multipelt myelom*

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

- *Myelodysplastiska syndrom*

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

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

Leversjukdomar

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

Rabdomyolys

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

Sköldkörtelrubbingar

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

Tumour flare reaction (TFR) och tumörlyssyndrom (TLS)

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

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

Rubbingar i magtarmkanalen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB55

00034 FIMEA.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Nydiagnostiserat multipelt myelom

- *Lenalidomid underhållsbehandling hos patienter som har genomgått ASCT*

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 7. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

behandlingsarmarna.

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

^f Medianuppföljning efter ASCT för alla överlevande patienter.

Databrytpunkt: 17 dec 2009 och 1 feb 2016

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 8. Sammanfattning av övergripande effektivitetsdata

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

CI = konfidensintervall; HR = riskkvot (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = inte bedömbart;

OS = total överlevnad; PFS = progressionsfri överlevnad;

^a Medianen baseras på bedömning enligt Kaplan-Meier.

^b Tvådelad 95 % CI om mediantiden.

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

^d p-värdet baserat på ostratifierat logrankningstest.

^e 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 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Andelen patienter som lever efter 7 år var 54,7 % i RVd-armen jämfört med 44,7 % i Rd-armen.

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

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

efter ålder (≤ 75 kontra > 75 år), stadium (ISS-stadium I och II kontra stadium III) och land.

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

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

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

Tabell 9. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet.

^b Det 95-procentiga CI runt medianvärdet.

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

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

^e Explorativt effektmått (PFS2)

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

^h Databrytpunkt 24 maj 2013

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

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

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

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

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

Tabell 10. Sammanfattning av övergripande effektdata

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

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

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

^a Medianvärdet baseras på Kaplan-Meier-estimatet

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

Stödjande studier av nydiagnostiserat multipelt myelom

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

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

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

Multipelt myelom med minst en tidigare behandlingsregim

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

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

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

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

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

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

I denna poolade analys av förlängd uppföljning var median-TTP 60,1 veckor (95 % konfidensintervall [confidence interval, CI]: 44,3, 73,1) för patienter som behandlades med len/dex (N = 353) jämfört med 20,1 veckor (95 % CI: 17,7, 20,3) för patienter som behandlades med placebo/dex (N = 351). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 48,1 veckor (95 % CI: 36,4, 62,1) för patienter som behandlades med len/dex jämfört med 20,0 veckor (95 % CI: 16,1, 20,1) för patienter som behandlades med placebo/dex. Behandlingens medianduration var 44,0 veckor (min: 0,1, max: 254,9) för len/dex och 23,1 veckor (min: 0,3, max: 238,1) för placebo/dex. Frekvensen av fullständigt svar (*Complete Response*, CR), partiellt svar (*Partial Response*, PR) och total svarsfrekvens (CR+PR) var fortsatt signifikant högre i len-/dex-armen än i placebo-/dex-armen i båda studierna. Den totala medianöverlevnaden i analysen av den förlängda uppföljningen av de poolade studierna är 164,3 veckor (95 % CI: 145,1, 192,6) hos patienter som behandlades med len/dex och 136,4 veckor (95 % CI: 113,1, 161,7) hos patienter som behandlades med placebo/dex. Trots det faktum att 170 av de 351 patienter som randomiserades till placebo/dex fick lenalidomid efter sjukdomsprogression eller efter det att studierna avblindades, visade den poolade analysen av total överlevnad en statistiskt signifikant överlevnadsfördel för len/dex i förhållande till placebo/dex (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], $p = 0,045$).

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

Effektmått	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Tid till händelse			HR [95 % CI], p-värde^a
TTP Median [95 % CI], veckor	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$
PFS Median [95 % CI], veckor	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p < 0,001$

OS Median [95 % CI], veckor 1-års OS-frekvens	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Svarsfrekvens			Oddsratio [95 % CI], p-värde^b
Total respons (overall response) [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
CR [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Tvåsidigt chi två-test korrigerat för kontinuitet.

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 transfusionsberoende svarsfrekvenserna för 10 mg- och 5 mg-armarna jämfört med placeboarmen (dubbelblind fas 16 till 52 veckor och öppen upp till totalt 156 veckor). Patienter som saknade evidens för åtminstone en liten erytroid reaktion efter 16 veckor skulle avbryta behandlingen. Patienter med evidens för åtminstone en liten erytroid reaktion kunde fortsätta med behandlingen fram till erytroidåterfall, sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter, som initialt fått placebo eller 5 mg lenalidomid och inte uppnådde åtminstone en liten erytroid reaktion efter 16 veckors behandling tilläts att gå över från placebo till 5 mg lenalidomid eller fortsätta med lenalidomidbehandlingen vid en högre dos (5 mg till 10 mg).

I studien MDS-003, i vilken 148 patienter fick lenalidomid vid en dos på 10 mg, bestod den primära effektanalysen av en utvärdering av effekten av lenalidomidbehandlingar för att uppnå hematopoetisk förbättring hos patienter med myelodysplastiskt syndrom med låg eller intermediär-1-risk.

Tabell 12. Sammanfattning av effektresultat – studierna MDS-004 (dubbelblind fas) och MDS-003, intention-to-treat-population

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

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

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

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

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

∞ Ej uppnådd (dvs. medianen nåddes inte)

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

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

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

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

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

Mantelcellslymfom

Effekten och säkerheten för lenalidomid utvärderades hos patienter med mantelcellslymfom i en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 2 jämfört med monoterapi med läkemedel som prövaren valt hos patienter som var refraktära mot sin senaste regim eller som hade recidiverat en till tre gånger (studie MCL-002).

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

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

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

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

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

Tabell 13. Sammanfattning av effektresultat – studie MCL-002, intent-to-treat-population

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

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

a Medianvärdet baserades på KM-uppskattningen.

b Intervall beräknades som 95 % CI runt medianöverlevnadstiden.

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

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

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

Tillhörande sekventiell HR och motsvarande 95 % CI presenteras.

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

Follikulärt lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

Totalt 358 patienter som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat MZL, alternativt FL av grad 1, 2 eller 3 (CD20+ vid flödescytometri eller histokemi) enligt provarens 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 kroppsytta (BSA) med användning av patientens verkliga vikt.

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

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

Sekundära mål för studien var att jämföra säkerheten för kombinationsbehandling med lenalidomid och rituximab med rituximab plus placebo. Ytterligare sekundära mål var att jämföra effekten av rituximab plus lenalidomid med rituximab plus placebo med användning av följande effektparametrar: Frekvensen total respons (ORR), CR-frekvens och varaktighet av respons (DoR) med användning av IWG 2007 utan PET och OS.

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

Tabell 14. Sammanfattning av effektdata för follikulärt lymfom – studie CC-5013-NHL-007

	FL (N=295)	
	Lenalidomid ja rituximab (N=147)	Placebo ja rituximab (N=148)
Progressionsfri överlevnad (PFS) (EMA:s regler för censurering)		
PFS ^a , median (95 % CI) (månader)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,22; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-värde	< 0,0001 ^c	
Objektiv respons^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWG) 95% CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Komplett remission^d, n (%) (IRC, 2007 IWG) 95% CI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Varaktighet av respons^d (median) (månader) 95% CI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Total överlevnad^{d,e} (OS)		
OS-frekvens efter 5 år, n (%) 95 % CI	126 (85, 9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95 % CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Uppföljning		
Medianduration för uppföljning (min, max) (månader)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Medianvärde baserat på Kaplan-Meier-estimat

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

^c p-värde från logrankningstest

^d Sekundära och explorativa effektmått ej α -kontrollerade

^e Vid en medianuppföljningstid på 66,14 månader inträffade 19 dödsfall i R2 -armen och 38 dödsfall i kontrollarmen.

^f Exakt konfidensintervall för binomialfördelning.

Folikulärt lymfom hos patienter refraktära mot rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Totalt rekryterades 232 försökspersoner som var minst 18 år och hade histologiskt bekräftat FL (grad 1, 2 3a eller MZL) enligt provarens eller lokal patologs bedömning, till den inledande behandlingsperioden med 12 cykler lenalidomid plus rituximab. Försökspersoner som uppnått CR/CRu, PR eller SD vid induktionsperiodens slut randomiserades till underhållsbehandling. Alla försökspersoner måste tidigare ha behandlats med minst en systemisk lymfombehandling. Till skillnad från studien NHL-007 ingick i NHL-008 patienter som var refraktära mot rituximab (ingen respons eller recidiv inom 6 månader 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 kroppsyta (BSA) och verkliga vikt.

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

Tabell 15. Sammanfattning av övergripande effektdata (induktionsbehandling) i studie CC-5013-NHL-008

	Alla försökspersoner			Försökspersoner med FL		
	Totalt N = 187 ^a	Refraktär mot rituximab: Ja N = 77	Refraktär mot rituximab: Nej N = 110	Totalt N = 148	Refraktär mot rituximab: 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
% försökspersoner med DoR^b ≥ 6 mån. (95 % CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0;96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% försökspersoner med DoR^b ≥ 12 mån. (95 % CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2;86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

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

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

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

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

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

induktionsperioden. Procentantalet baseras på totalt antal responders.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lenalidomid har en asymmetrisk kolatom och kan därför existera som de optiskt aktiva formerna S(-) och R(+). Lenalidomid produceras som en racemisk blandning. Lenalidomid är generellt mer lösligt i organiska lösningsmedel men uppvisar störst löslighet i 0,1 N HCl-lösning.

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

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

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

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

Äldre personer

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Övriga inre faktorer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lenalidomid har en potential för akut toxicitet; minsta letala doser efter oral administrering var > 2000 mg/kg/dag hos gnagare. Upprepad oral tillförsel av 75, 150 respektive 300 mg/kg/dag till råttor i upp till 26 veckor framkallade en reversibel behandlingsrelaterad ökning av njurbäckens mineralisering vid

alla 3 doser, mest påtagligt hos honor. NOAEL (den dosnivå under vilken inga skadliga effekter har observerats) ansågs ligga under 75 mg/kg/dag och är ca 25 gånger högre än den dagliga exponeringen hos människa på basis av AUC-exponering. Upprepad oral tillförsel av 4 respektive 6 mg/kg/dag till apor i upp till 20 veckor framkallade mortalitet och signifikant toxicitet (påtaglig viktninskning, minskat antal röda och vita blodkroppar och trombocyttal, multipel organblödning, magtarminflammation, lymfoid atrofi och benmärgsatrofi). Upprepad oral tillförsel av 1 respektive 2 mg/kg/dag till apor i upp till 1 år gav reversibla förändringar i benmärgens cellularitet, en liten sänkning av kvoten myeloida/erytroida celler och tymusatrofi. Mild suppression av antalet vita blodkroppar observerades vid 1 mg/kg/dag, vilket ungefär motsvarar samma dos som hos människa baserat på jämförelser av AUC.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktos

Mikrokristallin cellulosa (E460 (i))

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskalet

Gelatin

Titandioxid (E171)

2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indigokarminlack (E132)

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/Alblister: kartong innehållande 7, 14, 21, 28 eller 42 hårda kapslar.

OPA/Al/PVC/Alkalenderblister: kartong innehållande 7, 14, 21, 28 eller 42 hårda kapslar: 1, 2, 3, 4 eller 6 kalenderblister med 7 hårda kapslar vardera.

OPA/Al/PVC/Alperforerad endosblister: kartong innehållande 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1 eller 28 x 1 hårda kapslar.

OPA/Al/PVC/Alperforerad endoskalenderblister: kartong innehållande 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1 eller 28 x 1 hårda 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 kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 35319
5 mg: 35320
7,5 mg: 35321
10 mg: 35322
15 mg: 35323
20 mg: 35324
25 mg: 35325

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.08.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.04.2023