

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat
Revlimid 5 mg kapselit, kovat
Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat
Revlimid 10 mg kapselit, kovat
Revlimid 15 mg kapselit, kovat
Revlimid 20 mg kapselit, kovat
Revlimid 25 mg kapselit, kovat

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 73,5 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 147 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 144,5 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 10 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 294 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 15 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 289 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 20 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 244,5 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Revlimid 25 mg kapselit, kovat

Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 200 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat

Sinivihreät/valkoiset 14,3 mm:n, koon 4 kapselit, joissa on merkintä ”REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg kapselit, kovat

Valkoiset 18,0 mm:n, koon 2 kapselit, joissa on merkintä ”REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat

Vaaleankeltaiset/valkoiset 18,0 mm:n, koon 2 kapselit, joissa on merkintä ”REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg kapselit, kovat

Sinivihreät/vaaleankeltaiset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg kapselit, kovat

Vaaleansiniset/valkoiset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg kapselit, kovat

Sinivihreät/vaaleansiniset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg kapselit, kovat

Valkoiset 21,7 mm:n, koon 0 kapselit, joissa on merkintä ”REV 25 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeli myelooma

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

Manttelisolulymfooma

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

4.2 Annostus ja antotapa

Revlimid-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 lenalidomidihoitoon, on suositeltavaa hoitaa annosta muuttamalla hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen.
- Neutropenian yhteydessä on harkittava kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon.
- Jos potilas unohtaa ottaa annoksen ja siitä on kulunut alle 12 tuntia, potilas voi ottaa annoksen. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen normaaliin aikaan ja siitä on kulunut yli 12 tuntia, potilas ei saa ottaa annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä.

Annostus

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma

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

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

Suosittelu annos

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta jatkuvasti (28 vuorokauden mittaisen 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/vrk suun kautta, jos potilas sietää suurempaa annosta.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

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

- *Trombosytopenia*

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

- *Neutropenia*

Neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide ^a
Pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella 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 deksametasonin kanssa taudin etenemiseen asti, jos potilas ei sovellu siirteen saajaksi

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

Suosittelut annos

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

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

- *Annoksen pienentämisen vaiheet*

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

^a Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

- *Trombosytopenia*

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

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

- *Neutropenia*

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide
Pienenee ensin 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 annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

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

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

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

Suosittelut annos

Suosittelut aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaania suun kautta

28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklarivien vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklarivien vuorokausina 1–4. Potilaita, jotka saavat yhdistelmähoitoa 9 hoitosyklarivien ajan tai joiden yhdistelmähoito keskeytetään tätä ennen, koska he eivät siedä hoitoa, hoidetaan lenalidomidimonoterapialla: 10 mg/vrk suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklarivien vuorokausina 1–21, taudin etenemiseen asti.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

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

- *Trombosytopenia*

Trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpide
Pienenee ensin arvoon < 25 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 25 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoido Jatka lenalidomidi- ja melfalaanihoitoa annostuksella –1
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee alle 30 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoido Jatka lenalidomidihoido seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus –2 tai –3) kerran vuorokaudessa

- *Neutropenia*

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide
Pienenee ensin arvoon < 0,5 x 10 ⁹ /l ^a Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Keskeytä lenalidomidihoido Jatka lenalidomidihoido aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoido annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle < 0,5 x 10 ⁹ /l Palaa arvoon ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Keskeytä lenalidomidihoido Jatka lenalidomidihoido seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

^a Jos potilas ei ole saanut G-CSF-hoido, aloita G-CSF-hoido. Jatka G-CSF-hoido tarvittaessa seuraavan hoitosyklarivien vuorokautena 1 ja pidä lenalidomidiannos ennallaan, jos neutropenia oli ainoa annosta rajoittava toksisuus. Muussa tapauksessa pienennä annostusta seuraavan hoitosyklarivien alussa seuraavaksi pienempään annostukseen.

Multipple myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidihoido ei saa aloittaa, mikäli absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on < 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttimäärä on < 75 x 10⁹/l tai riippuen plasmajen luuydininfiltiraatiosta < 30 x 10⁹/l.

Suosittelut annos

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

Lääkettä määrävien lääkärien on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan terveyden ja sairauden tila huomioon ottaen.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

- *Trombosytopenia*

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

- *Neutropenia*

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin 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 annostuksella -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidoa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus -1, -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidihoidoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) 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 hoitosykliden vuorokausina 1–21.

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

Aloitusannos	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21
Annostaso -1	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–28
Annostaso -2	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–28
Annostaso -3	2,5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–28

- *Trombosytopenia*

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

- *Neutropenia*

Kun neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
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)

Lenalidomidihoidon lopettaminen

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

Manttelisolulymfooma

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

- *Neutropenia*

Kun neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
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 lenalidomidihoidon ja määrätä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidon Jatka lenalidomidihoidon seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2, -3, -4, -5). Älä pienennä annosta alle annostason -5.

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

Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 1. tai 2. asteen tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio), lenalidomidihoidon voidaan jatkaa hoitoa keskeyttämättä tai annosta muuttamatta lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 3. tai 4. asteen tilapäistä pahenemista, lenalidomidihoidon keskeytetään siihen saakka, kunnes tumour flare -reaktio lievenee ≤ 1 . asteeseen ja 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 on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeemaa, 4. asteen ihottumaa, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Eriyiset potilasryhmät

- *Pediatriset potilaat*

Revlimid-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 multipplia 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 multipplia myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

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

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

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

Yli 75-vuotiaat äskettäin diagnosoitua multipplea 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).

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

Lenalidomidihoidoa 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.

- 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 multipplea myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä tai manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan hoidon alussa ja koko hoidon ajan seuraavia annosmuutoksia. Loppuvaiheen munuaissairaudesta (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysihoitoa vaativa) ei ole vaiheen III kliinisistä tutkimuksista kokemusta.

Multipple myelooma

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos	
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	Aloitussanos	5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso -1*	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso -2*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Aloitussanos	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)
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön) Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.	Aloitussanos	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 pienentämistä vaiheet hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen hoidettaessa edellä kuvatuista 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)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ¹
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ² 15 mg joka toinen päivä
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysipäivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen.

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

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

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.

Revlimid-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 deformatiivisesta rikkoutumisen riskin vähentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskautta koskeva varoitus

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

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

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

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

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

Neuvonta

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

- hän ymmärtää sikiölle odotettavasti aiheutuvan teratogeenisen riskin
- hän ymmärtää keskeytyksettä neljä viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja neljä viikkoa hoidon päättyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä

- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti lenalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy neljän viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä lenalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi
- hänen on ymmärrettävä kondomin käytön välttämättömyys hoidon aikana ja 1 viikon 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 Revlimid-hoidon aikana tai pian Revlimid-hoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle ja siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

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

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

Ehkäisy

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

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisy menetelmistä:

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

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

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

Raskaustesti

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

Ennen hoidon aloittamista

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

Seuranta ja hoidon päättäminen

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

Lisävaroitimet

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

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

Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämistä ja toimittamista koskevat rajoitukset

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

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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboemboliaa havaittiin vähemmän, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

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

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

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

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan tromboembolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta. Profylaktisia antitromboottisia valmisteita 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 tromboembolisia tapahtumia, hoito täytyy keskeyttää ja standardihoito verenohennuslääkkeillä on aloitettava. Kun potilaan tila on saatu vakaaksi verenohennushoidolla ja kaikki tromboemboliseen tapahtumaan liittyvät komplikaatiot on hoidettu, voidaan lenalidomidihoidon jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan tulee jatkaa verenohennuslääkitystä lenalidomidihoidon saadessaan.

Neutropenia ja trombosytopenia

Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombosytopenia. Sytopenioita tulee seurata määrittämällä täydellinen verenkuvaa, valkosolujen erittelylaskenta, trombosyyttilaskenta ja hemoglobiini mukaan lukien, sekä hematokriitti ennen hoidon alkua, joka viikko lenalidomidihoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Manttelisolulyymfoomapotilaita on seurattava 2 viikon välein hoitosykleissä 3 ja 4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Annosta saattaa olla tarpeen pienentää (ks. kohta 4.2). Neutropenian ilmaantuessa lääkärin tulee harkita kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi kuumejaksoista.

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

Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen 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 esiintyvyys lumelääkettä saaviin potilaisiin verrattuna (ks. kohta 4.8).

- Manttelisolulymfooma

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

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

Lenalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia, jonka tiedetään aiheuttavan vaikeaa perifeeristä neuropatiaa. Lenalidomidin käytössä äskettäin diagnosoidun multippelin myelooman pitkäaikaishoitoon ei havaittu perifeerisen neuropatian ilmaantuvuuden lisääntymistä.

Syöpöoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen ja tuumorilyysioireyhtymä

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

Tuumorilyysioireyhtymän ja syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Lenalidomidihoidon pitää tällöin aloittaa varoen.

Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin, erityisesti ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annosta suurennettaessa, ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava. Lenalidomidihoidon saaneilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää harvinaisina tapauksina mutta sitä ei ole raportoitu lenalidomidihoidon saaneilla myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla.

Kasvaintaakka

- Manttelisolulymfooma

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

Varhainen kuolema

Tutkimuksessa MCL-002 varhaiset (20 viikon kuluessa tapahtuneet) kuolemat lisääntyivät kaiken kaikkiaan selvästi. Varhaisen kuoleman riski oli lisääntynyt, jos potilaalla oli lähtötilanteessa suuri

kasvaintaakka. Varhaisia kuolemia oli lenalidomidiryhmässä 16/81 (20 %) ja verrokkiryhmässä 2/28 (7 %). Vastaavat luvut 52 viikon kuluessa olivat 32/81 (40 %) ja 6/28 (21 %) (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutukset

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

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

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

- Manttelisolulyymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulyymfooma osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat kookkaita (vähintään yksi leesio, jonka suurin halkaisija on ≥ 7 cm), saattaa olla syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen riski. 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 (NSAIDeja) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Allergiset reaktiot

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

Vakavat ihoreaktiot

Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on raportoitu lenalidomidin käytön yhteydessä. Lääkkeen määrääjän on kehoitettava potilaita tarkkailemaan näiden reaktioiden merkkejä ja oireita, ja potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita. Lenalidomidin käyttö on lopetettava, jos eksfoliatiivista tai suurirakkulaista ihottumaa ilmenee tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, eikä hoitoa saa aloittaa uudelleen, jos se on lopetettu näiden reaktioiden vuoksi. Lenalidomidin käytön keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muissa ihoreaktioissa vakavuusasteesta riippuen. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vakavaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia.

Laktoosi-intoleranssi

Revlimid-kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Uudet primaarikasvaimet

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu uusien primaarikasvainten (second primary malignancies, SPM) lisääntymistä aikaisemmin lenalidomidi/deksametasoni-hoitoa saaneilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (3,98/100 henkilövuotta) verrattuna verrokkiryhmän potilaisiin (1,38/100

henkilövuotta). Ei-invasiiviset uudet primaarikasvaimet koostuvat ihon tyvisolu- tai okasolusyöivistä. Useimmat invasiivisista uusista primaarikasvaimista olivat kiinteitä tuumoreita.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Karyotyyppe

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

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

- TP53-status

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

Eteneminen manttelisolulymfoomaan liittyviksi muiksi syöviksi

Manttelisolulymfoomaan liittyviä mahdollisia riskejä ovat akuutti myeloinen leukemia, B-solusyöväät ja ei-melanooma ihosyövät.

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 maksaentsyymiarvot lähtötilanteessa ja mahdollisesti antibioottihoito saattavat olla riskitekijöitä.

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

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

Infektio, johon liittyy tai ei liity neutropeniaa

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

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

Hepatiitti B viruksen uudelleen aktivoitumista on harvinaisissa tapauksissa raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion. Osa näistä tapauksista on johtanut akuuttiin maksan vajaatoimintaan, joka on vaatinut lenalidomidihoidon lopettamisen ja asianmukaista

viruslääkehoitoa. Hepatiitti B -virusstatus tulee määrittää ennen lenalidomidihoidon aloittamista. HBV-positiivisille potilaille suositellaan konsultaatiota hepatiitti B:n hoitoon perehtyneen lääkärin kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, kun lenalidomidia käytetään potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet HBV-infektion, mukaan lukien potilaille, jotka ovat anti-HBc-positiivisia mutta HbsAg-negatiivisia. Näitä potilaita tulee koko hoidon ajan seurata huolellisesti aktiivisen HBV-infektion löydösten ja oireiden varalta.

- Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat potilaat

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

Kaihi

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

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 multippelia myeloomaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Varfariini

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

Digoksiini

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

Statiinit

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

Deksametasoni

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

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

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

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

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin ja 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 ($\geq 5\%$) käytettäessä melfalaanin, prednisonin ja lenalidomidin yhdistelmää, jota seurasi ylläpitohoito lenalidomidilla (MPR+R), tai käytettäessä melfalaanin, prednisonin ja lenalidomidin yhdistelmää, jonka jälkeen annettiin lumelääkettä (MPR+p), verrattuna melfalaanin, prednisonin ja lumelääkkeen yhdistelmähoitoon, jonka jälkeen annettiin lumelääkettä (MPp+p):

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset, joita havaittiin useammin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa yhdistetyissä 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 %), trombositopenia (21,5 %), ja ihottuma (21,2 %).

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ensimmäisten 16 lenalidomidihoitoviikon aikana.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

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

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

Manttelisolulyymfooma

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

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutusten yhteenvedon taulukko

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

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

Yhteenvedon taulukko multippelin myelooman monoterapiasta

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

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

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuumeet^{◊,a}, ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus[◊], influenssa[◊], maha-suolitulehdus[◊], sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Infektio[◊], virtsatie-tulehdus^{◊,*}, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio[◊]</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuumeet^{◊,a}, neuropeeninen 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^{^,◊}, trombositopenia^{^,◊}, anemia, leukopenia[◊], lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^,◊}, kuumeinen neutropenia^{^,◊}, trombositopenia^{^,◊}, anemia, leukopenia[◊], lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Pansytopenia[◊]</p>

MedDRA:n yleisyyssuokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia	<u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio
Hermosto	<u>Hyvin yleinen</u> Parestesia <u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia ^c	<u>Yleinen</u> Päänsärky
Verisuonisto	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia ^{o,*}	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi ^{^,o,d}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Hyvin yleinen</u> <u>Yskä</u> <u>Yleinen</u> Hengenahdistus ^o , vetinen nuha	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus ^o
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi <u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudokset	<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, muskuloskeletaalinen kipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsytys, voimattomuus

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

* Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

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

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

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

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

Yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko multippleista myeloomasta

Seuraava taulukko koostuu multippleista myeloomaa ja siihen saatua yhdistelmähoidosta koskevien tutkimusten aikana kerätystä tiedosta. Multippleista myeloomaa koskeneissa pivotaalitutkimuksissa tutkimustietoja ei sovitettu hoidon keston, joka oli lenalidomidia sisältäneissä ryhmässä pidempi (hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka) kuin verrokkiryhmässä (ks. kohta 5.1).

Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa ilmoitetut haittavaikutukset lenalidomidin ja deksametasonin tai melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä hoidetuilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla

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

MedDRA:n yleisyyssluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Hermosto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia (paitsi motorinen neuropatia), huimaus, vapina, makuhäiriö, päänsärky</p> <p><u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö</p>	<p><u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö[◇], huimaus, pyörtyminen</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto[^], ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia</p>
Silmät	<p><u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö</p> <p><u>Yleinen</u> Näkötarkkuuden heikentyminen</p>	<p><u>Yleinen</u> Kaihi</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Sokeus</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p><u>Yleinen</u> Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus</p>	
Sydän	<p><u>Yleinen</u> Eteisvärinä[◇], bradykardia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, pidentynyt QT-aika, eteislepatus, kammion ekstrasystolia</p>	<p><u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien)^{^◇}, eteisvärinä[◇], kongestiivinen sydämen vajaatoiminta[◇], takykardia, sydämen vajaatoiminta[◇], sydänlihasiskemia[◇]</p>
Verisuonisto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia^{^◇}</p> <p><u>Yleinen</u> Hypotensio[◇], hypertensio, ekkymoosi[^]</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia^{^◇}</p> <p><u>Yleinen</u> Vaskuliitti</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus[◇], nenäverenvuoto[^]</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus raskuudessa[◇], hengenahdistus[◇]</p>

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

MedDRA:n yleisyyssuokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki hättavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 hättavaikutukset/yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häit	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys [◇] , turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume [◇] , voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset) <u>Yleinen</u> Rintakipu, letargia	<u>Yleinen</u> Väsymys [◇] , kuume [◇] , voimattomuus
Tutkimukset	<u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen	
Vammat ja myrkytykset	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio [^]	

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen hättavaikutusten kuvaus.

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

⁺ Koskee ainoastaan vakavia hättavaikutuksia.

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

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

Monoterapian yhteenvedon taulukko

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

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

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

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki hättävähäikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 hättävähäikutukset / esiintyvyys
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> Nenäveren vuoto [^]	
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus <u>Yleinen</u> Suun kuivuuus, 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 kudus	<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 [◇]
Yleisoireet ja antopaikassa todetut häitöt	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, perifeerinen edeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
Vammat ja myrkytykset		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

[^] Ks. kohta 4.8 valittujen hättävähäikutusten kuvaus

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

~ Mielialan vaihtelut raportoitiin yleisenä vakavana hättävähäikutuksena myelodyplastisia oireyhtymiä koskevassa vaiheen III tutkimuksessa; sitä ei raportoitu 3. tai 4. asteen hättävähäikutuksena

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

Myelodyplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

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

- Myelodysplastisia oireyhtymiä koskeva vaiheen II tutkimus
 - kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joiden esiintyvyys lenalidomidihoitoa saaneilla tutkimuspotilailla $\geq 5\%$
 - kaikki hoidosta aiheutuneet 3. tai 4. asteen haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkimuspotilaista
 - kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat 1 %:lla lenalidomidihoitoa saaneista tutkimuspotilaista

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

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkokuume [◇] <u>Yleinen</u> Sinuiitti	<u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◇] , keuhkokuume [◇]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio)	<u>Yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio), okasolusyöpä ^{^,◇} , tyvisolusyöpä ^{^,◇}
Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇] , anemia [◇] <u>Yleinen</u> 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
Psykkiset 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 [◇]
Ruoansulatus-elimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli [◇] , pahoinvointi [◇] , oksentelu [◇] , ummetus <u>Yleinen</u> Vatsakipu [◇]	<u>Yleinen</u> Ripuli [◇] , vatsakipu [◇] , ummetus

Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset/ esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
Iho ja ihonalainen kudosis	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat (mukaan lukien allerginen dermatiitti), kutina <u>Yleinen</u> Yöhikoilu, ihon kuivuminen	<u>Yleinen</u> Ihottumat
Luusto, lihakset ja sidekudosis	<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> Munuaissten vajaatoiminta [◊]
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, voimattomuus [◊] , perifeerinen edeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume [◊] , yskä) <u>Yleinen</u> Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Kuume [◊] , voimattomuus [◊] , väsytys

[^] Ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

[◊] Haittavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina manttelisolulymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Manttelisolulymfoomassa käytetty algoritmi:

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

Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

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

Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
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 imukudosis	<u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset /esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat)^
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta^, toksinen maksatulehdus^, sytolyytinen maksatulehdus^, kolestaattinen maksatulehdus^, sekamuotoinen sytolyytinen/kolestaattinen maksatulehdus^	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta^, Toksinen maksatulehdus^
Iho ja ihonalainen kudos		<u>Melko harvinainen</u> Angioedeema <u>Harvinainen</u> Stevens-Johnsonin oireyhtymä^, Toksinen epidermaalinen nekrolyysi^ <u>Tuntematon</u> Leukosytoklastinen vaskuliitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä^

^ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Teratogeenisuus

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

Neutropenia ja trombosytopenia

- Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja ylläpitohoitoa lenalidomidilla

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 4. asteen neutropenian esiintyvyyteen lumelääkehoitoon verrattuna (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpito-hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 16,4 % vs. 0,7 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Lenalidomidihoidon keskeyttämiseen johtavia hoidosta aiheutuvia neutropeniahaittavaikutuksia ilmoitettiin 2,2 %:lla potilaista tutkimuksessa CALGB 100104 ja 2,4 %:lla potilaista tutkimuksessa IFM 2005-02. Kummassakin tutkimuksessa ilmoitettiin 4. asteen kuumeista neutropeniaa saman verran sekä lenalidomidia ylläpitohoitona saaneessa tutkimusryhmässä että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpito-hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

Autologisen kantasolusiirron jälkeinen ylläpitohoito lenalidomidilla on liitetty suurempaan 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyyteen lumelääkehoitoon verrattuna (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 %

vs. 4,1 % ylläpito-hoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

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

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

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

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

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

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

Multipple myeloomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy 4. asteen neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (5,1 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeellä 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 multipple myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen trombositopenian suurentunut ilmaantuvuus (9,9 %:lla 3. asteen trombositopeniaa ja 1,4 %:lla 4. asteen trombositopeniaa lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombositopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombositopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

- Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä

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

- Potilaat, joilla on manttelisolulyymfooma

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

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 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 toimenpidekomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkymoosi).

Yliherkkyysoireyhtymät

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

Vakavat ihoreaktiot

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

Uudet primaarikasvaimet

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

Akuutti myeloinen leukemia

- Multippeli myelooma

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

- Myelodysplastiset oireyhtymät

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

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

Maksahäiriöt

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

Rabdomyolyyysi

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

Kilpirauhassairaudet

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

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

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluu antineoplastisia, antiangiogeenisiä, proerytropoieettisiä ja immunomodulatorisia ominaisuuksia. Lenalidomidi estää erityisesti tiettyjen hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota (mukaan lukien multipelin myelooman plasmaselkäsolut ja ne,

joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solu) soluvälitteistä immunitettiin ja lisää NKT-solujen määrää, estää angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion sekä mikrosuonten muodostumisen, parantaa hematopoieettisten kantasolujen (CD34+) aikaansaamaa sikiön hemoglobiinituotantoa, sekä estää monosyyttejä tuottamasta proinflammatorisia sytokiineja (esim. TNF- α ja IL-6).

Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla oli (5q) deleetio, lenalidomidin osoitettiin estävän poikkeavaa kloonin lisäämistä (5q)deleetiosolujen apoptoosia.

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitiini-ligaasi-entsyymikompleksia, johon kuuluu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiini (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijä (Roc1). Lenalidomidin läsnä ollessa Cereblon-proteiini sitoo Aiolos- ja Ikaros-substraattiproteiineja, jotka ovat lymfoidisia transkriptiotekijöitä, mikä johtaa niiden ubikitinaatioon ja myöhempään hajoamiseen, joka puolestaan johtaa sytotoksiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin viidessä äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa, kahdessa relapsoitunutta, hoitoon reagoimatonta multipplea myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa, yhdessä myelodysplastisia oireyhtymiä koskevassa vaiheen III ja vaiheen II tutkimuksessa sekä yhdessä manttelisolulymfomaa koskevassa vaiheen II tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

Äskettäin diagnosoitu multipplea myelooma

- Ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto

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

CALGB 100104

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

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

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

Kliinisten tutkimusten seurataoimikunnan 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 kuolemaan riskin pienentyneen 62 % lenalidomidin eduksi (HR = 0,38; 95% CI 0,27, 0,54; p <0,001). Kokonais-PFS:n mediaani oli 33,9 kuukautta (95 % CI -, -) lenalidomidiryhmässä vs. 19,0 kuukautta (95 % CI 16,2, 25,6) lumelääkeryhmässä.

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

Taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. Helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

Taulukko 6: Yhteenveto tehon tiedoista yleisesti

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

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

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

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

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

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

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

Tiedonkeruun katkaisupisteet: 17.12.2009 ja 1.2.2016

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

- Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon

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

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

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

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

Taulukko 7. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Tutkijan arvioima PFS – (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ^a , kuukautta (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		

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

AMT = myeloomahoito; CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; d = pieniannoksinen deksametasoni; HR = riskisuhde; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; P = prednisoni; PFS = elin aika 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 riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määrättyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

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

^e Eksploratiivinen päätetapahtuma (PFS2)

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

^g Paras vastearvio tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määritykset),

Tietojen katkaisupiste = 24.5.2013.

^h tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013

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

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (MM-015), joka oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kolmen rinnakkaisryhmän monikeskustutkimus, ja johon osallistui vähintään 65-vuotiaita potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli < 2,5 mg/dl. Tutkimuksessa lenalidomidin käyttöä yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa joko ylläpitohoitona annetun lenalidomidihoidon kanssa tai ilman ylläpitohoitona annettua lenalidomidihoidoa 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 vaiheen mukaan (ISS; vaiheet I ja II vs. vaihe III).

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

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

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

Elinajan ilman taudin etenemistä (PFS), PFS2:n ja yleisen eloonjäämisen (OS) analyysissa (tiedonkeruun katkaisuaikankohta huhtikuu 2013), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 8:

Taulukko 8. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista

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

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

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

^bPFS2 (eksploratiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikien mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myelooman hoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset

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

Äskettäin diagnosoitua 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.

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

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. MM-009- ja MM-010-tutkimuksessa lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaneista 353 potilaasta 45,6 % oli vähintään 65-vuotiaita. MM-009- ja MM-010-tutkimuksissa 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 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana. Deksametasoniannosta pienennettiin 40 mg:aan suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4 neljän ensimmäisen hoitosyklin jälkeen. Kummassakin tutkimuksessa hoitoa oli tarkoitus jatkaa sairauden etenemiseen saakka. Kummassakin tutkimuksessa annoksen muuttaminen oli sallittua kliinisten ja laboratoriolöydösten perusteella.

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

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

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

Laajennettu tehon seuranta-analyysi tehtiin mediaanin seuranta-ajan ollessa 130,7 viikkoa. Taulukossa 9 on yhteenveto tehon seuranta-analyysien tuloksista - yhdistetyt MM-009- ja MM-010-tutkimukset.

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

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

Päätetapahtuma	Len/deks (N=353)	Lumelääke/deks (N=351)	Suhteellinen riski [95 %:n luottamusväli], p-arvo ^a
Aika taudin alkuun			
Aika taudin etenemiseen Mediaani [luottamusväli 95 %], 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 [luottamusväli 95 %], viikkoa	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p < 0,001$
Yleinen eloonjääminen Mediaani [luottamusväli 95 %], viikkoa Yhden vuoden yleinen eloonjäämisluku	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] $p = 0,045$

Päätetapahtuma	Len/deks (N=353)	Lumelääke/deks (N=351)	
Vaste			Vetosuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo^b
Yleinen vasteluku [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Täydellinen vasteluku [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

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 III 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 II yhden hoitoryhmän avoimessa monikeskustutkimuksena toteutetussa lenalidomiditutkimuksessa (10 mg) (MDS-003).

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

MDS-004-tutkimuksessa, jossa 205 potilasta satunnaistettiin yhdenvertaisesti saamaan 10 mg tai 5 mg lenalidomidia tai lumelääkettä, tehon ensisijainen analyysi koostui 10 mg:n ja 5 mg:n lenalidomidiryhmissä ja lumelääkeryhmässä riippumattomuuteen verensiirrosta liittyvien vasteiden vertaamisesta (16–52 viikon kaksoissokkoutettu vaihe ja enimmillään yhteensä 156 viikon avoin vaihe). Potilaan hoito lopetettiin, jos vähäistäkään punasoluvastetta ei todettu 16 viikon kuluttua. Potilaat, joilla todettiin edes vähäinen punasoluvaste, saivat jatkaa hoitoa kunnes punasoluarvot huononivat uudelleen, tauti eteni tai ilmaantui haittaavaa 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 lenalidomidihoittoon tai jatkaa lenalidomidihoittoa suuremmalla annoksella (5–10 mg).

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

Taulukko 10. Yhteenvedo tehon tuloksista – tutkimukset MDS-004 (kaksoissokkovaie) ja MDS-003, intent-to-treat-potilasjoukko

Päätetapahtuma	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 hoitosykliden vuorokausina 1–21 saaneet tutkimuspotilaat

^{††} 5 mg lenalidomidia 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden 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 verensiirroista (> 182 vuorokautta), 10 mg:n lenalidomidihoidon yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen (55,1 % vs. 6,0 %). Niiden 47 potilaan joukosta, joilla oli sytogeneettisenä poikkeavuutena yksittäinen deletio (5q) ja jotka saivat 10 mg:n lenalidomidihoidoa, 27 potilasta (57,4 %) saavutti riippumattomuuden punaverisolusiiirroista.

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

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

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

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

Manttelisolulymfooma

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta verrattiin manttelisolulymfoomapotilailta vaiheen II, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa tutkijan valitseman monoterapian tehoon ja turvallisuuteen sellaisilla potilailta, 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 gemitabiinimonoterapiasta.

Lenalidomidia annettiin suun kautta 25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisen 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 11. Yhteenvedo 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 % CI]^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 % CI]^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]
Kokonaisloonnjäänti		
HR [95 % CI]^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 (hoitoaikeen mukaiset); HR = riskisuhde; KM = Kaplan-Meier; MIPI = manttelisolulymfooman kansainvälinen ennusteindeksi (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = ei oleellinen; ORR = kokonaisvasteluku; PD = taudin eteneminen; PFS = elinaika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; SCT = kantasolusiirto; SD = vakaa sairaus; SE = keskivirhe.

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

^b Laskettiin elinajan mediaanin 95 %:n luottamusvälinä.

^c Keskiarvo ja mediaani ovat yksilöllisiä 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-testitulosten 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 hoitoaikeen 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).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lenalidomidin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien multipppelin myelooman, myelodysplastisten oireyhtymien ja manttelisolulymfooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Muut sisäsyntyiset tekijät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrksijöillä > 2000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75,

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

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

Kehitystoksisuustutkimuksia on aiemmin tehty kaneilla. Näissä tutkimuksissa kaneille annettiin 3, 10 ja 20 mg/kg/vrk suun kautta. Annosriippuvaista keuhkojen keskiloikon 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

Vedetön laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Revlimid 2,5 mg / 10 mg / 20 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigokarmiini (E 132)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Revlimid 5 mg / 25 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Revlimid 15 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Indigokarmiini (E 132)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E 172)
Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyvinyylidikloridi- (PVC) / polyklooritrifluorieteeni- (PCTFE) / alumiinikalvoläpipainolevyt, jotka sisältävät 7 kovaa kapselia.

Revlimid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg kapselit, kovat

Pakkauskoko: 7 tai 21 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Revlimid 7,5 mg / 20 mg / 25 mg kapselit, kovat

Pakkauskoko: 21 kapselia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg kapselit, kovat

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat
EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg kapselit, kovat
EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg kapselit, kovat
EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg kapselit, kovat
EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg kapselit, kovat
EU/1/07/391/004

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. kesäkuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. helmikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Iso-Britannia

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

1. Myyntiluvan haltijan tulee sopia kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja ohjelma tulee ottaa käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että:

- ennen tuotteen markkinoinnin aloittamista kaikki lääkärit, jotka aikovat määrätä Revlimidia, ja kaikki farmaseutit, jotka saavat antaa Revlimidia, saavat terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietopakettia jäljempänä kuvatulla tavalla.
 - ennen lääkkeen määräämistä (ja joissain tapauksissa ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen sopimuksen mukaan) kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä (tai antaa) Revlimidia, lähetetään lääkäreille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavat tiedot:
 - koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille
 - koulutusessitteet potilaille
 - potilaskortit
 - valmisteyhteenveto, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat.
2. Myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa raskaudenehkäisyohjelma kussakin jäsenmaassa. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat tulee sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja ne tulee käynnistää ennen tuotteen markkinoinnin aloittamista.
 3. Myyntiluvan haltijan on sovittava terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietopakettia lopullinen teksti ja lääkäreille tarkoitettua tietopakettia sisältö kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja varmistaa, että materiaalit sisältävät jäljempänä kuvatut pääkohdat.
 4. Myyntiluvan haltijan on sovittava potilaskorttijärjestelmän toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.
 5. Myyntiluvan haltijan on myös sovittava kunkin jäsenvaltion kanssa:
 - myyntiluvan saamisen jälkeisen valmisteen turvallisuutta selvittävän tutkimuksen (MDS post-authorisation safety study, MDS PASS) yksityiskohdat
 - kansallisten toimenpiteiden käynnistämisestä, jotta voitaisiin arvioida raskaudenehkäisyohjelman tehokkuutta sekä sen noudattamista.

Sisällytettävät pääkohdat

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tietopaketti

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua tietopakettia tulee koostua kahdesta osasta:

- ydinteksti, josta sovitaan CHMP:n (ihmislääkekomitean) kanssa
- kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset koskien
 - tuotteen jakelua
 - kaikkien asianmukaisten toimenpiteiden suorittamisen varmistamista ennen Revlimidin antamista

Koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua koulutuspakkausta tulee sisältää seuraavat elementit:

- lyhyt yhteenveto lenalidomidista ja sen virallisesti hyväksytystä käyttöaiheesta
- annostus
- sikiöaltistumisen välttämisen tarve lenalidomidin eläimille aiheuttaman teratogeenisyyden vuoksi ja lenalidomidin ihmisille odotettavasti aiheuttaman teratogeenisen vaikutuksen vuoksi mukaan lukien yhteenveto tutkimuksen CC-5013-TOX-004 tuloksista
- terveydenhuollon ammattilaisten velvoitteet Revlimidin määräyksen osalta
 - tarve tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
 - potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä Revlimidin turvallisen käytön takaamiseksi
 - tarve tarjota potilaille asianmukainen potilaan koulutusessite ja potilaskortti.
- kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto
 - neutropenian ja trombositopenian kuvaus ja hallinta mukaan lukien esiintyvyyssluvut kliinisistä tutkimuksista

- ihoreaktioiden kuvaus ja hallinta
- yliherkkyyden ja angioedeeman kuvaus ja hallinta
- tromboemolian vaaran kuvaus ja hallinta mukaan lukien esiintyvyyssluvut kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeiset kokemukset
- maksahäiriöiden kuvaus ja hallinta
- käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- annettavan Revlimidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset sopimukset
- kuvaus manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen (tumour flare -reaktion) riskistä
- neuropatian vaaran selvitys pitkäaikaiskäytössä
- kuvaus MDS-potilaiden sairauden etenemisriskistä AML:ksi, kliinisissä tutkimuksissa saavutetut yleisyysluvut mukaan lukien
- uuden primaarikasvaimen (SPM) riskin kuvaus.
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
 - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
 - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, jotka lääkärin tulee suorittaa epävarmassa tilanteessa.
- turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
 - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
 - riittävän ehkäisyn tarve (vaikka naisella olisi ollut amenorrea) ja riittävän ehkäisyn määritelmä
 - raskaustestien suorittamisohjelma
 - neuvonta sopivista testeistä
 - ennen hoidon aloittamista
 - hoidon aikana ehkäisymenetelmään perustuen
 - hoidon päätyttyä
 - Revlimidin käytön keskeyttämistarve, mikäli on aihetta epäillä raskautta
 - tarve ilmoittaa välittömästi lääkärille, mikäli raskautta on aihetta epäillä
- turvallisuustiedot miehille
 - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
 - tarve käyttää kondomia, mikäli sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
 - Revlimid-hoidon aikana
 - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
 - välitön ilmoitusvelvollisuus hoitavalle lääkärille, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi Revlimidin käytön aikana tai pian Revlimidin käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
 - ohje keskeyttää Revlimidin käyttö, mikäli on aihetta epäillä raskautta
 - tarve ottaa yhteyttä teratologiaan ja sen diagnosointiin erikoistuneeseen tai perehtyneeseen lääkäriin arviointia ja konsultointia varten
 - paikalliset yhteystiedot mahdollisesta raskaudesta ilmoittamista varten
 - raskauden raportointilomake
- Tarkastuslista lääkäreille, jonka avulla voidaan varmistaa, että potilaat saavat asianmukaista neuvontaa hoidosta, ehkäisymenetelmistä ja raskaudenehkäisystä, sukupuolensa sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
- MDS PASSin yksityiskohdat korostaen sitä, että terveydenhuollon ammattilaisten on ennen Revlimidin määräämistä rekisteröitävä MDS-potilaat PASSiin
- haittavaikutusten raportointilomakkeet

Koulutusessitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusessitteitä tulee olla kolmea tyyppiä:

- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän kumppaneilleen
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkien potilasesitteiden tulee sisältää seuraavat elementit:

- lenalidomidi on teratogeeninen eläimille ja on odotettavasti teratogeeninen ihmisille
- Revlimid saattaa aiheuttaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa sekä säännöllisten veritestien tarve
- Revlimid saattaa aiheuttaa laskimo- ja valtimotromboemolian
- potilaskortin ja sen välttämättömyyden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- lenalidomidin käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- annettavan Revlimidin määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityissopimukset
- potilas ei saa antaa Revlimidia toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta
- potilaan tulee kertoa lääkäriin haittavaikutuksista
- tutkimus tehdään lääkevalmisteen turvallisuutta koskevien tietojen keräämiseksi ja lääkevalmisteen asianmukaisen käytön tarkkailemiseksi; MDS-potilaat on otettava mukaan tutkimukseen ennen Revlimid-hoidon aloittamista

Asianmukaisen esitteen tulee sisältää myös seuraavat tiedot:

Esite naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi

- sikiöaltistumisen välttämisen tarve
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
- asianmukaisen ehkäisyn tarve ja asianmukaisen ehkäisyn kuvaus
- raskaustestien suorittamisohjelma
 - ennen hoidon aloittamista
 - hoidon aikana neljän viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
 - hoidon päätyttyä
- Revlimidin käytön välitön keskeyttämistarve, mikäli on aihetta epäillä raskautta
- tarve ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli on aihetta epäillä raskautta

Esite miespotilaille

- sikiöaltistumisen välttämisen tarve
- tarve käyttää kondomia, mikäli sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomiolla)
 - Revlimid-hoidon aikana
 - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
- potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkäriin, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi

Potilaskortti

Potilaskortin tulee sisältää seuraavat elementit:

- vahvistus, että asianmukainen neuvonta on suoritettu
- dokumentointi potilaan mahdollisuudesta tulla raskaaksi
- raskaustestien suorituspäivät ja tulokset

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen valmisteen turvallisuutta koskeva ei-interventiotutkimus myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS) sairastavilla lenalidomidihoitoa saavilla potilailla turvallisuutta koskevien tietojen keräämiseksi lenalidomidin käytöstä MDS-potilailla ja hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeavan käytön tarkkailemiseksi.	Vuosittaiset turvallisuutta koskevat päivitykset ja määräajoin julkaistavat turvallisuuskatsaukset (PSUR) Tutkimustulosten loppuraportti: 31. joulukuuta 2022
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa (NDMM) sairastavilla lenalidomidihoitoa saavilla, siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla turvallisuutta koskevien tietojen keräämiseksi lenalidomidin käytöstä NDMM-potilaiden hoitoon.	Vuosittaiset turvallisuutta koskevat päivitykset ja määräajoin julkaistavat turvallisuuskatsaukset (PSUR) Tutkimustulosten loppuraportti: 1. joulukuuta 2025

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/007 7 kovaa kapselia
EU/1/07/391/005 21 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/008 7 kovaa kapselia
EU/1/07/391/001 21 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 7,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 10 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/010 7 kovaa kapselia
EU/1/07/391/002 21 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 10 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 15 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 kovaa kapselia
21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/011 7 kovaa kapselia
EU/1/07/391/003 21 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 15 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 20 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 20 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 25 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lenalidomidin odotetaan vahingoittavan sikiötä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/391/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Revlimid 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revlimid 25 mg kapselit, kovat
lenalidomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Celgene Europe Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat
Revlimid 5 mg kapselit, kovat
Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat
Revlimid 10 mg kapselit, kovat
Revlimid 15 mg kapselit, kovat
Revlimid 20 mg kapselit, kovat
Revlimid 25 mg kapselit, kovat

lenalidomidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- **Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.**
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Revlimid on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revlimidia
3. Miten Revlimidia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Revlimidin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Revlimid on ja mihin sitä käytetään

Mitä Revlimid on

Revlimid sisältää vaikuttavana aineena lenalidomidia. Tämä lääke kuuluu lääkeryhmään, joka vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan.

Mihin Revlimidia käytetään

Revlimidia käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

1. multipeli myelooma
2. myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)
3. manttelisolulyymfooma (MCL)

Multipeli myelooma

Multipeli myelooma on syöpätyyppi, joka vaikuttaa tietynlaisiin veren valkosoluihin, joita kutsutaan plasmasoluiksi. Nämä solut kerääntyvät luuytimeen, jakaantuvat ja alkavat lisääntyä hallitsemattomasti, mikä voi vaurioittaa luita ja munuaisia.

Multipeliiä myeloomaa ei yleensä voida parantaa. Sen oireita ja löydöksiä voidaan kuitenkin vähentää merkittävästi tai ne voidaan saada häviämään joksikin aikaa kokonaan. Tätä kutsutaan vasteeksi.

Potilaat, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma ja joille on tehty luuydinsiirto

Tällaisessa tilanteessa Revlimid-valmistetta käytetään yksinään ylläpitohoitona, kun luuydinsiirrosta on kulunut riittävän pitkä toipumisaika.

Potilaat, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma ja joita ei voida hoitaa luuydinssiirrolla

Tällaisessa tilanteessa Revlimid-valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa:

- yhdessä deksametasoniksi kutsutun tulehduslääkkeen kanssa
- yhdessä melfalaaniksi kutsutun solunsalpaajan kanssa ja
- yhdessä prednisoniksi kutsutun immuunivastetta lamaavan lääkkeen kanssa.

Näitä muita lääkkeitä otetaan hoidon alussa, minkä jälkeen jatketaan pelkästään Revlimidin ottamista.

Jos olet vähintään 75-vuotias tai jos sinulla on kohtalaisia tai vakavia munuaisvaivoja: lääkärisi tekee sinulle huolellisen tarkastuksen ennen hoidon aloittamista.

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa

Tällaisessa tilanteessa Revlimid-valmistetta otetaan yhdessä deksametasoniksi kutsutun tulehduslääkkeen kanssa.

Revlimid voi estää multippelin myelooman oireiden ja löydösten pahenemista. Sen on myös osoitettu viivästyttävän multippelin myelooman uusiutumista hoidon jälkeen.

Myelodysplastiset oireyhtymät

Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS) ovat joukko erilaisia veri- ja luuydinsairauksia. Verisoluissa esiintyy tällöin poikkeavuuksia eivätkä ne toimi kunnolla. Potilailla voi esiintyä monia erilaisia oireita, kuten pieni veren punasolumäärä (anemia), verensiirron tarve, ja heillä on riski saada infektio.

Revlimidia käytetään yksinään aikuisille potilaille, joilla on todettu myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS), kun kaikki seuraavat kohdat pätevät:

- tarvitset säännöllisesti verensiirtoja matalan veren punasolupitoisuuden korjaamiseksi (verensiirrosta riippuvainen anemia)
- sinulla on luuytimen solujen poikkeavuus, jota kutsutaan yksittäisen 5q-deletion sytogeenisiksi poikkeavuudeksi. Se tarkoittaa sitä, että elimistösi ei muodostu riittävästi terveitä verisoluja.
- muita hoitoja on käytetty aikaisemmin, ne eivät sovellu sinulle tai ne eivät ole tehonneet riittävästi.

Revlimid voi lisätä elimistön tuottamien terveiden veren punasolujen määrää vähentämällä poikkeavien solujen lukumäärää:

- tämä voi vähentää verensiirtotarvetta. On mahdollista, ettei verensiirtoja tarvita.

Manttelisolulymfooma

Manttelisolulymfooma (MCL) on syöpä osassa immuunijärjestelmää (imukudos). Se vaikuttaa B-lymfosyyteiksi eli B-soluiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. Manttelisolulymfooma on sairaus, jossa B-solut lisääntyvät hallitsemattomasti ja kerääntyvät imukudokseen, luuytimeen tai vereen.

Revlimidia käytetään yksinään aikuisille potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu muilla lääkkeillä.

Miten Revlimid vaikuttaa

Revlimid vaikuttaa elimistön immuunijärjestelmään sekä suoraan syöpään. Se vaikuttaa monella eri tavalla:

- estämällä syöpäsolujen kehittymistä
- estämällä verisuonten kasvua syöpäkasvaimessa
- stimuloimalla osan immuunijärjestelmää tuhoamaan syöpäsoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Revlimidia

Älä ota Revlimidia

- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, **sillä Revlimidin odotetaan vahingoittavan sikiötä** (ks. kohta 2, ”Raskaus, imetys ja ehkäisy: tietoa naisille ja miehille”).
- jos voit tulla raskaaksi, ellet noudata asianmukaisia raskaudenehkäisytoimenpiteitä (ks. kohta 2, ”Raskaus, imetys ja ehkäisy: tietoa naisille ja miehille”). Jos voit tulla raskaaksi, lääkärisi tarkistaa jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä, että tarvittavia toimenpiteitä on noudatettu, ja vahvistaa sinulle varmistaneensa tämän.
- jos olet allerginen lenalidomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, käänny lääkärisi puoleen.

Jos jokin näistä koskee sinua, älä ota Revlimidia. Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Revlimidiä, jos:

- sinulla on aiemmin ollut veritulppa; sinulla on tavallista suurempi riski saada laskimo- ja valtimoveritulppa hoidon aikana
- sinulla on infektion oireita, kuten yskää tai kuumetta
- sinulla on tai on ollut jokin virusinfektio, etenkin hepatiitti B -infektio, vesirokko tai HIV. Kysy lääkäriltä, jos olet epävarma. Virusta kantavilla potilailla Revlimid saattaa aktivoida viruksen uudelleen, jolloin infektio uusiutuu. Lääkäriin pitää tarkistaa, onko sinulla joskus ollut hepatiitti B -infektio
- sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä; lääkäri saattaa muuttaa Revlimid-annostasi
- sinulla on ollut sydänkohtaus, on joskus ollut veritulppa, jos tupakoit tai jos sinulla on korkea verenpaine tai korkeat kolesteroliarvot
- sinulla on esiintynyt talidomidin (toisen multipppelin myelooman hoitoon käytettävän lääkkeen) käytön aikana allerginen reaktio, esim. ihottumaa, kutinaa, turvotusta, huimausta tai hengitysvaikeuksia
- sinulla on ollut aiemmin yhdistelmä mistä tahansa seuraavista oireista: ihottuma kasvoissa tai laaja-alainen ihottuma, punoittava iho, korkea kuume, flunssankaltaiset oireet, suurentuneet imusolmukkeet (merkkejä vaikeasta ihoreaktiosta, jota kutsutaan yleisoireiseksi eosinofiiliseksi oireyhtymäksi (DRESS), ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille ennen kuin hoito aloitetaan.

Jos sinulla on myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS), sinulla saattaa olla suurempi todennäköisyys sairastua vakavampaan sairauteen, jota kutsutaan akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML). Ei kuitenkaan tiedetä, miten Revlimid vaikuttaa riskiisi sairastua akuuttiin myelooiseen leukemiaan. Lääkäri saattaa sen vuoksi tehdä kokeita, joiden avulla Revlimid-hoidon aikana tarkkaillaan akuuttiin myelooiseen leukemiaan sairastumisen riskiä mahdollisesti paremmin ennustavia tekijöitä.

Kokeet ja tarkastukset

Sinulta otetaan verikokeita säännöllisesti ennen Revlimid-hoitoa ja sen aikana, sillä Revlimid saattaa aiheuttaa infektioita ehkäisevien (veren valkosolujen) ja verenhiyytymistä edistävien verisolujen (verihituleiden) määrän vähenemistä. Lääkärisi pyytää sinua käymään verikokeissa

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana
- sen jälkeen vähintään kerran kuussa.

Revlimid-valmistetta ottavat potilaat, joilla on manttelisolulymfooma (MCL)

Lääkärisi pyytää sinua käymään verikokeissa

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon (kahden hoitosyklin) ajan

- tämän jälkeen kahden viikon välein hoitosykleissä 3 ja 4 (katso lisätietoja kohdasta 3 ”Hoitosykli”)
- tämän jälkeen jokaisen hoitosyklin alussa ja
- vähintään kerran kuussa.

Lääkäri saattaa tarkistaa, onko sinulla suuri kasvainten kokonaismäärä elimistössäsi, luuydin mukaan lukien. Siitä saattaa aiheutua tila, jossa kasvaimet hajoavat ja aiheuttavat vereen epätavallisia kemiallisten aineiden pitoisuuksia, mistä voi olla seurauksena munuaisten vajaatoiminta (tätä tilaa kutsutaan tuumorinhaljoamisoireyhtymäksi).

Lääkäri saattaa tarkistaa, onko ihoosi tullut muutoksia, kuten punaisia läiskiä tai ihottumaa.

Lääkärisi voi muuttaa saamaasi Revlimid-annosta tai keskeyttää hoitosi verikokeiden tulosten ja yleiskuntosi perusteella. Jos sairautesi on todettu vasta äskettäin, lääkäri saattaa arvioida hoitoa myös ikäsi tai sinulla olevien muiden sairauksien perusteella.

Verenluovutus

Et saa luovuttaa verta hoidon aikana etkä viikkoon hoidon päätyttyä.

Lapset ja nuoret

Revlimidia ei suositella käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä

Jos olet 75-vuotias tai vanhempi tai sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä, lääkäri tutkii sinut huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Muut lääkevalmisteet ja Revlimid

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Revlimid voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Revlimidin vaikutusta.

Kerro lääkäriille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos käytät mitä tahansa seuraavista lääkkeistä:

- joitakin raskauden ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä, esim. ehkäisytabletteja, sillä niiden vaikutus saattaa hävitä
- joitakin sydänvaivojen hoitoon käytettäviä lääkkeitä – esim. digoksiinia
- joitakin verenohennukseen käytettäviä lääkkeitä – esim. varfariinia.

Raskaus, imetys ja ehkäisy: tietoa naisille ja miehille

Raskaus

Revlimidia käyttävät naiset

- Älä käytä Revlimid-valmistetta raskauden aikana, sillä sen odotetaan vahingoittavan sikiötä.
- Et saa tulla raskaaksi ottaessasi Revlimid-valmistetta. Sen vuoksi sinun on, jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisyä (ks. alla kohta ”Ehkäisy”).
- Jos tulet raskaaksi Revlimid-hoitosi aikana, lopeta hoito ja kerro siitä välittömästi lääkäriillesi.

Revlimidia käyttävät miehet

- Jos kumppanillasi todetaan raskaus ottaessasi Revlimid-valmistetta, sinun tulee kertoa siitä välittömästi lääkäriillesi. On suositeltavaa, että kumppanisi hakeutuu lääkäriin hoitoon.
- Sinun on myös käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. alla kohta ”Ehkäisy”).

Imetys

Älä imetä käyttäessäsi Revlimid-valmistetta, sillä ei tiedetä, siirtyykö Revlimid äidinmaitoon.

Ehkäisy

Revlimid-valmistetta käyttävät naiset

Keskustele ennen hoidon aloittamista lääkärin kanssa, jos voit tulla raskaaksi, vaikka pitäisitkin sitä epätodennäköisenä.

Jos voit tulla raskaaksi,

- sinun on tehtävä raskaustestejä lääkärin valvonnassa (ennen jokaista hoitokertaa, neljän viikon välein hoidon aikana ja neljän viikon kuluttua hoidon päättymisestä), paitsi jos munanjohtimesi on katkaistu ja suljettu munasolujen kohtuun kulkeutumisen estämiseksi (munanjohdinsterilisaatio)

JA

- sinun on käytettävä luotettavaa raskaudenehkäisyä neljän viikon ajan ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja neljän viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Saat lääkäriltä neuvoja asianmukaisista ehkäisy menetelmistä.

Revlimid-valmistetta käyttävät miehet

Revlimid erittyy ihmisen siemennesteeseen. Jos naispuolinen kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä hän käytä tehokasta ehkäisy menetelmää, sinun on käytettävä hoidon aikana ja 1 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen kondomia, vaikka siemenjohtimesi olisikin katkaistu (vasektomia).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on huimausta, väsymystä, uneliaisuutta, kiertohuimausta tai näkösi on sumentunut Revlimidin ottamisen jälkeen.

Revlimid sisältää laktoosia

Revlimid sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Revlimidia otetaan

Revlimidin antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta multippelin myelooman tai myelodysplastisten oireyhtymien (MDS) ja manttelisolulymfooman (MCL) hoidosta.

- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille ei voida tehdä luuydinsiirtoa, Revlimid-valmistetta käytetään muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 1, ”Mihin Revlimidia käytetään”)
- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille on tehty luuydinsiirto, tai hoidettaessa myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS) tai manttelisolulymfoomaa (MCL) sairastavia potilaita, Revlimid-valmistetta käytetään yksinään.

Ota Revlimid-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos otat Revlimidia yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, katso lisätietoja näiden lääkkeiden käytöstä ja vaikutuksista niiden pakkausselosteista.

Hoitosykli

Revlimidia otetaan neljän viikon (28 vuorokauden) mittaisten jaksojen tiettyinä päivinä.

- Jokaista 28 päivän jaksoa kutsutaan hoitosykliksi
- Hoitosyklin päivästä riippuen otetaan yhtä tai useampaa lääkettä tai ei mitään lääkkeitä
- 28 päivän hoitosyklin päätyttyä aloitetaan uusi 28 päivän sykli.

Kuinka paljon Revlimidia otetaan

Ennen kuin aloitat hoidon lääkäri kertoo sinulle:

- kuinka paljon Revlimidia sinun pitää ottaa
- kuinka paljon Revlimidin kanssa yhdistelmänä otettavia lääkkeitä sinun pitää ottaa, jos ollenkaan
- minä hoitosyklin päivinä sinun pitää ottaa mitäkin lääkettä.

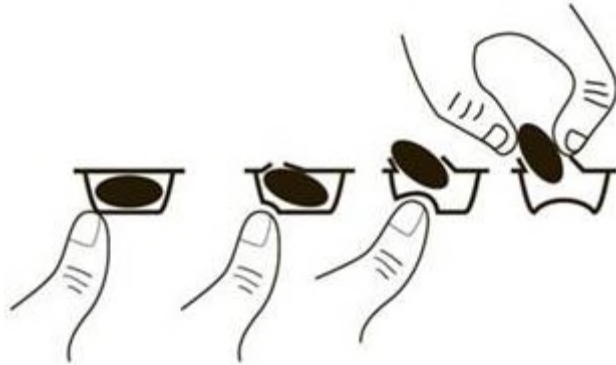
Miten ja milloin Revlimidia otetaan

- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Älä riko, avaa tai pureskele kapsелеita. Jos rikkiäisestä Revlimid-kapselista joutuu jauhetta iholle, pese iho välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Ota Revlimid hoito-ohjelman mukaisina päivinä suurin piirtein samaan aikaan päivästä.

Lääkkeen ottaminen

Kapselin poistamiseksi läpipainopakkauksesta:

- Paina vain toisesta päästä kapselia ja työnnä se folion läpi
- Älä paina kapselin keskeltä, sillä se voi silloin rikkoutua.



Revlimid-hoidon kesto

Revlimid otetaan hoitosykleissä, ja yksi hoitosykli on 28 vuorokauden mittainen (ks. edellä ”Hoitosykli”). Jatka hoitosyklejä, kunnes lääkärisi kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

Jos otat enemmän Revlimidia kuin sinun pitäisi

Jos otat Revlimid-kapsелеita enemmän kuin sinulle on määrätty, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

Jos unohdat ottaa Revlimidia

Jos unohdat ottaa Revlimid-kapselin säännölliseen aikaan ja

- siitä on kulunut alle 12 tuntia - ota kapseli välittömästi
- siitä on kulunut yli 12 tuntia - älä ota kapselia. Ota seuraava kapseli tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä (hyvin yleisiä)

Revlimid saattaa vähentää infektioita ehkäisevien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymistä edistävien verisolujen (verihiihtaleiden) määrää, mikä voi johtaa verenvuotohäiriöihin, esim. nenäverenvuotoon ja mustelmien syntyyn. Revlimid voi myös aiheuttaa suonensisäisten verihyytymien (tromboosien) muodostumista.

Sinun on sen vuoksi kerrottava välittömästi lääkärillesi, jos sinulla on

- Kuumetta, vilunväristyksiä, kurkkukipua, yskää, suun haavaumia tai muita infektion oireita, mukaan lukien verenmyrkytys (sepsis)
- Verenvuotoa tai mustelmia, vaikkot ole loukannut itseäsi
- Rintakipua tai jalkakipua

- Hengenahdistusta.

Muut haittavaikutukset

On tärkeää huomata, että pienelle joukolle potilaista voi kehittyä jokin toisentyypinen syöpä ja että tämä riski saattaa Revlimid-hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärisi tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Revlimidiä.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä:

- veren punasolujen määrän väheneminen, mikä voi aiheuttaa väsymykseen ja heikotukseen johtavaa anemiaa
- ummetus, ripuli, pahoinvointi, ihon punoitus, ihottumat, oksentelu, lihaskrampit ja -säryt, luukipu, nivelkipu, väsymys, yleistynyt turvotus, mukaan lukien käsivarsien ja jalkojen turvotus.
- kuume ja influenssan kaltaiset oireet, mukaan lukien kuume, lihassärky, päänsärky, korvakipu ja vilunväristykset
- tunnottomuus, pistely tai polttava tunne iholla, kivut käsissä tai jaloissa, huimaus, vapina, makuaistin muutokset
- rintakipu, joka säteilee käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, pahoinvointi tai oksentelu, jotka voivat olla sydänkohtauksen (sydäninfarktin) oireita
- ruokahalun vähentyminen, veren kaliumin alhainen määrä
- säärikipu (joka voisi olla verisuonitukkeuman oire), rintakipu tai hengenahdistus (joka saattaa olla oire verenhyytymistä keuhkoissa eli keuhkoemboliasta)
- kaikenlaiset infektiot
- keuhko- ja ylähengitystieinfektio, hengenahdistus
- näön sumentuminen tai heikentyminen
- silmän samentuminen (kaihi)
- munuaisten toimintahäiriöt
- veressä olevan proteiinin muutokset, jotka voivat aiheuttaa verisuonten turvotusta (vaskuliitti)
- verensokeripitoisuuden suureneminen (diabetes)
- päänsärky
- kuiva iho
- mahakipu
- mielialan muutokset, univaikeudet.

Yleisiä haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä:

- nenän sivuonteloiden infektiot
- ikenien, mahan tai suoliston verenvuoto
- kivun, kasvaimen koon, kasvainta ympäröivän alueen punoituksen lisääntyminen
- verenpaineen nousu tai lasku, hidas, nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke
- ihon tummuminen
- iho-oireet, ihon halkeileminen, ihon hilseily tai kuoriutuminen
- nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu, kuivuminen
- arka tulehtunut suu, suun kuivuus, nielemisvaikeudet
- närästys
- tavallista huomattavasti suuremman tai pienemmän virtsamäärän erityminen (mikä saattaa olla munuaisten vajaatoiminnan oire), verivirtsaisuus
- hengenahdistus, erityisesti makuulla ollessa (joka saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oire)
- erektiovaikeudet
- aivohalvaus, pyörtyminen
- lihasheikkous
- nivelten turvotus
- veren kilpirauhashormonipitoisuuden muutokset, veren alhainen kalsium-, fosfaatti- tai magnesiumipitoisuus
- masentuneisuus
- kuurous

- poikkeavat tulokset maksantoinintakokeissa
- tasapainohäiriö, liikkumisvaikeudet
- korvien soiminen (tinnitus)
- liiallinen raudan määrä elimistössä
- jano
- sekavuus
- hammassärky
- painon lasku.

Melko harvinaisia häiritseviä vaikutuksia, joita saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta:

- kallonsisäinen verenvuoto
- verenkiertohäiriöt
- näköaistin menetys
- sukupuolivietin (libidon) menetys
- suuren virtsamäärän erityys, johon liittyy luukipua ja heikkoutta, jotka saattavat olla munuaishäiriön (Fanconin oireyhtymän) oireita
- mahakipu, turvotus tai ripuli, jotka voivat olla paksusuolen tulehduksen (koliitin tai umpisuolen tulehduksen) oireita
- tavallista runsaampi tai vähäisempi virtsaaminen, jotka voivat olla tietyn munuaissairauden (munuaistiehyiden kuolion) oireita
- ihon värimuutokset, herkistyminen auringonvalolle
- tiettyntyyppiset ihokasvaimet
- nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet tai kutina, jotka voivat olla allergisen reaktion oireita.

Harvinaisia häiritseviä vaikutuksia, joita saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta:

- vakava allerginen reaktio, joka saattaa alkaa ihottumana yhdellä alueella mutta laajentua siten, että tuloksena on ihon häviäminen laajalta alueelta koko keholla (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja/tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- tuumorilyysioireyhtymä – aineenvaihdunnallisia komplikaatioita, joita voi ilmetä syöpähoidon aikana ja joskus ilman hoitoakin. Kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteet aiheuttavat komplikaatioita, ja niihin voi kuulua veren kemiallisen koostumuksen muutoksia, kuten kalium-, fosfori- ja virtsahappotasojen nousua ja kalsiumtason laskua, mitkä puolestaan voivat johtaa munuaisten toiminnan ja sydänrytmin muutoksiin, sairauskohtauksiin ja joskus kuolemaan.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- äkillinen tai lievä, mutta paheneva ylävatsa- ja/tai selkäkipu, joka jatkuu muutaman päivän ajan ja johon mahdollisesti liittyy pahoinvointia, oksentelua, kuumetta ja nopea sydämen syke. Nämä oireet saattavat olla haimatulehduksen aiheuttamia
- pihisevä hengitys, hengästyneisyys tai kuiva yskä, jotka saattavat olla keuhkokuuditulehduksen aiheuttamia oireita
- ihon, limakalvojen tai silmien keltainen pigmentaatio (keltaisuus), vaaleat ulosteet, tumma virtsa, ihon kutina, ihottuma, vatsakipu tai vatsan turvotus – nämä saattavat olla maksavaurion (maksasairauden) oireita
- lihaskudoksen hajoamista (lihaskipua, -heikkoutta tai -turvotusta), josta voi aiheutua munuaissongelmia (rhabdomyolyysi), on havaittu harvinaisina tapauksina, joista osa on ilmaantunut, kun Revlimidia on annettu yhdessä jonkin statiinin (veren kolesterolipitoisuutta pienentävän lääkkeen) kanssa
- pienten verisuonten tulehduksen aiheuttama ihosairaus, johon liittyy nivelkipua ja kuumetta (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- mahalaukun seinämän tai suolenseinämän rikkoutuminen. Tämä voi johtaa erittäin vakavaan infektiin. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy voimakasta vatsakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, verisiä ulosteita tai muutoksia suolen toiminnassa
- Virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu (virusinfektio, joka aiheuttaa kivuliaan rakkulaisen ihottuman) ja hepatiitti B -infektion uusiutuminen (voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta,

virtsan muuttumista tummanruskeaksi, oikeanpuoleista vatsakipua, kuumetta ja pahoinvointia tai oksentelua).

- Laaja-alainen ihottuma, korkea ruumiinlämpö, maksaentsyymiarvojen nousu, poikkeamat veressä (eosinofilia), suurentuneet imusolmukkeet ja muiden elinten oireet (lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, tunnetaan myös nimellä DRESS). Lopeta lenalidomidin käyttö, jos saat näitä oireita, ja ota yhteyttä lääkäriin tai hakeudu hoitoon välittömästi. Ks. myös kohta 2.
- Kiinteän elinsiirteen (kuten munuaisen, sydämen) hyljintä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Revlimidin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa tai kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä avaamisesta.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Palauta käyttämättömät lääkkeet apteekkiin. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Revlimid sisältää

Revlimid 2,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja keltainen rautaoksidi (E 172)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate ja titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 7,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171) ja keltainen rautaoksidi (E 172)

- painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 10 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja keltainen rautaoksidi (E 172)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 15 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171) ja indigokarmiini (E 132)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 20 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate ja titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja keltainen rautaoksidi (E 172)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Revlimid 25 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: vedetön laktoosi (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate ja titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Revlimid 2,5 mg kovat kapselit ovat sinivihreitä/valkoisia ja niissä on merkintä ”REV 2.5 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää yhden tai kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 7 tai 21 kapselia.

Revlimid 5 mg kovat kapselit ovat valkoisia ja niissä on merkintä ”REV 5 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää yhden tai kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 7 tai 21 kapselia.

Revlimid 7,5 mg kovat kapselit ovat vaaleankeltaisia/valkoisia ja niissä on merkintä ”REV 7.5 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 21 kapselia.

Revlimid 10 mg kovat kapselit ovat sinivihreitä/vaaleankeltaisia ja niissä on merkintä ”REV 10 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää yhden tai kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 7 tai 21 kapselia.

Revlimid 15 mg kovat kapselit ovat vaaleansinisiä/valkoisia ja niissä on merkintä ”REV 15 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää yhden tai kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 7 tai 21 kapselia.

Revlimid 20 mg kovat kapselit ovat sinivihreitä/vaaleansinisiä ja niissä on merkintä ”REV 20 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 21 kapselia.

Revlimid 25 mg kovat kapselit ovat valkoisia ja niissä on merkintä ”REV 25 mg”. Kapselit on pakattu pahvikoteloon. Yksi pakkaus sisältää kolme läpipainolevyä, ja jokaisessa läpipainolevyssä on seitsemän kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on siten yhteensä 21 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

Valmistaja

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Iso-Britannia

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.