

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

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 36 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 33 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 50 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 67 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 134 mg laktoosia.

Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat
Yksi kova kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 167 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Lenalidomide Accord 2.5 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”5”, pituudeltaan noin 11,0–11,8 mm, harmaa yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”2.5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”5”, pituudeltaan noin 11,0–11,8 mm, läpinäkymätön valkoinen yläosa ja alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”4”, pituudeltaan noin 14,0–14,8 mm, läpinäkymätön laventelinsininen yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”7.5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”3”, pituudeltaan noin 15,4–16,2 mm, lehdenvihreä yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”10 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”2”, pituudeltaan noin 17,4–18,2 mm, läpinäkymätön oranssi yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”15 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”1”, pituudeltaan noin 19,0–19,8 mm, läpinäkymätön vihreä yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”20 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat

Kovat liivatekapselit, koko ”0”, pituudeltaan noin 21,0–21,8 mm, läpinäkymätön valkoinen yläosa ja alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”25 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeli myelooma

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

Lenalidomide Accord yhdistelmähoitona (ks. kohta 4.2) on tarkoitettu sellaisten aiemmin hoitamattomien multippelien myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Lenalidomide-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 lenalidomidihoidon, 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. Lenalidomidihoidon ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Counts, ANC) on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä on $< 75 \times 10^9/l$.

Suosittelut annos

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

- *Annoksen pienentämisen vaiheet*

	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 lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon annostuksella -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

- *Neutropenia*

Neutrofiilimäärä	Suosittelu toimenpide ^a
Pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon annostuksella -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon 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 lenalidomidian annos pidetään ennallaan.

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

Lenalidomidihoidon 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 hoitosykliden vuorokausina 1–21.

Suosittelut deksametasoniannos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Potilaat voivat jatkaa lenalidomidi- ja deksametasonihoidon, 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 lääkevalmisteen 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 lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoidon aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoidon annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee alle $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoidon
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoidon seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

Hematologisen toksisuuden yhteydessä lenalidomidihoidon 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

Lenalidomidihoidon 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 hoitosykliden 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 hoitosyklarivian 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 granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ja pidä lenalidomidiannos ennallaan.

- *Trombosytopenia*

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

- *Neutropenia*

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

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

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

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

Suositteltoimenpide

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

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

- *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

- *Trombosytopenia*

Trombosyttimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella -1
Tämän jälkeen aina, kun trombosyttimäärä pienenee alle $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa 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 lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa 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 (annostus -1, -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

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

Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 1. tai 2. asteen tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio), lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa hoitoa keskeyttämättä tai annosta muuttamatta lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 3. tai 4. asteen tilapäistä pahenemista, lenalidomidihoito 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).

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

Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava, jos ilmaantuu 2. tai 3. asteen ihottumaa. Lenalidomidihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeemaa, 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.

Erityiset potilasryhmät

- *Iäkkäät potilaat*

Tällä hetkellä saatavilla olevat farmakokineettiset tiedot on kuvattu kohdassa 5.2. Lenalidomidia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 91-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.1).

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

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi
Äskettäin diagnosoitua multippeliä 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-vuotiaille lenalidomidihoidoa saavilla potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma, esiintyi enemmän vakavia hättävaihtuksia ja hoidon lopettamiseen johtaneita hättävaihtuksia.

Yli 75-vuotiaat äskettäin diagnosoitua multippeliä 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 hättävaihtumat ja vakavat hättävaihtumat).

Multippeli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
Multippeliä myeloomaa sairastavien, vähintään 65-vuotiaiden prosenttiosuus ei eronnut merkittävästi lenalidomidia ja deksametasonia tai lumelääkettä ja deksametasonia saaneissa ryhmissä. Turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja näiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta vanhempien potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

- 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 multippeliä myeloomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

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

Multippeli myelooma

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklariv vuorokausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ¹
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ² 15 mg joka toinen 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 hoitosyklariv 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.

- Pediatriset potilaat

Lenalidomidia ei pidä käyttää syntymästä alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskautta koskeva varoitus

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

Kaikkien potilaiden on täytettävä raskaudenehkäisyohjelman ehdot, ellei ole luotettava näyttö 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 päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita

- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti lenalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy 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 ajanannon 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 lenalidomidihoidon aikana tai pian lenalidomidihoidon 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 ehkäisymenetelmää neljä viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja neljä viikkoa lenalidomidihoidon jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotausun 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 ehkäisymenetelmistä:

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

Lenalidomidia yhdistelmähoitona käyttävien multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden, ja vähemmässä määrin lenalidomidia monoterapiana käyttävien multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella (ks. myös kohta 4.5). Jos potilas käyttää suun kautta otettavaa yhdistelmäehkäisyvalmistetta, potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin edellä mainituista luotettavista menetelmistä. Laskimotromboembolia on mahdollinen 4 - 6 viikkoa suun kautta otettavan

yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Ehkäisyyn käytettävien steroidien teho saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti deksametasonin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

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

Raskaustesti

Paikallisen käytännön mukaisesti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä 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 munanjohdinstereilisatio on varmistettu. Nämä raskaustestit on tehtävä sinä päivänä, jolloin potilas käy lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla tai tätä edeltävän kolmen vuorokauden aikana.

Lisävarotoimet

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

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. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitojaksoa varten. Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitojaksoa varten.

Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydäninfarkti

Sydäninfarktia on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, ja ensimmäisten 12 kuukauden aikana yhdistelmähoidossa 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 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 lääkevalmisteita 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 lenalidomidihoidoa jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan tulee jatkaa verenohennuslääkitystä lenalidomidihoidosta saatessaan.

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. 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 kehotettava 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 pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmällä

Lenalidomidin ja pienten deksametasoniannosten 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 multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla suurentunut 3. asteen ja 4. asteen trombositopenian ilmaantuvuus (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoitoa saaneilla ja 13,7 % MPP+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

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

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

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.

Allergiset reaktiot

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

Vakavat ihoreaktiot

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

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

Uudet primaarikasvaimet

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

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin äskettäin diagnosoitua multipplea myeloomaa sairastavilla siirteen saajiksi soveltumattomilla potilailla uusien hematologisten primaarikasvainten (akuutin myeloosien leukemian [AML] ja myelodysplastisen oireyhtymän [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 multipplea myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määritelty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä lenalidomidia tällaisessa tilanteessa.

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

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

Maksahäiriöt

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

Multipplel myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, keuhkokuume mukaan lukien. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitossa havaittiin enemmän infektioita kuin MPT-hoidossa lenalidomidia ylläpitohoitona saaneilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joilla on äskettäin diagnosoitu multipplel myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron. Vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyi neutropeniaan liittyviä ≥ 3 . asteen infektioita. Potilaita, joilla tiedetään olevan infektioiden riskitekijöitä, pitää tarkkailla huolellisesti. Kaikkia potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin heti ensimmäisten infektio-oireiden (esim. yskä tai kuume) ilmaantuessa, sillä hoidon varhaisella aloittamisella voidaan vähentää infektion vaikeusastetta.

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

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

- Äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavat potilaat

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

Kaihi

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

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Lenalidomidihoidon aikana on raportoitu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa, myös kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu. PML-sairautta raportoitiin useista kuukausista useisiin vuosiin lenalidomidihoidon aloittamisen jälkeen. Tapauksista on yleisesti raportoitu potilalla, jotka saavat samanaikaisesti deksametasonia tai jotka ovat aiemmin saaneet muuta immuunivastetta heikentävää kemoterapiaa. Lääkäreiden tulee seurata potilaita säännöllisesti ja harkita PML-sairautta erotusdiagnosissa niiden potilaiden kohdalla, joilla on äskettäin diagnosoituja ja pahenevia neurologisia oireita, kognitiivisen tai käyttäytymisen merkkejä tai oireita. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan kumppanilleen tai hoitajalleen saamastaan hoidosta, koska nämä voivat huomata oireita, joista potilas ei itse ole tietoinen.

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian arvioinnin tulee perustua neurologisiin tutkimuksiin, aivojen magneettikuvaukseen sekä aivo-selkäydinnesteanalyysiin, jossa tutkitaan JC-viruksen DNA polymeraasiketjureaktiolla (PCR) tai aivobiopsialla JC-viruksen testaamiseksi. Negatiivinen JC-viruksen PCR ei poissulje PML-tautia. Lisäseuranta ja arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoisia diagnoosia ei voida määrittää.

Jos PML-tautia epäillään, hoito täytyy keskeyttää, kunnes PML-tauti on poissuljettu. Jos PML-tauti vahvistetaan, lenalidomidihoido lopetetaan pysyvästi.

Laktoosi-intoleranssi

Kovat Lenalidomide Accord -kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

Varfariini

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

Digoksiini

Annettaessa samanaikaisesti lenalidomidia 10 mg kerran vuorokaudessa digoksiiniin (0,5 mg, kerta-annos) plasma-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 lenalidomidihoidon 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). Varotoimenä 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 huimausta ja näön sumenemista. Sen vuoksi on suositeltavaa olla varovainen ajamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia havaittiin useammin ($\geq 5\%$) käytettäessä melfalaanin, prednisonin ja lenalidomidin yhdistelmää, jota seurasi ylläpitoaloinnitus 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 %), trombositopenia (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 multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta altistettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmälle ja 351 potilasta lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmälle.

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

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

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

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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset mainitaan seuraavassa taulukossa siinä luokassa, joka oli haittavaikutuksen suurin esiintyvyys 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 multipelaa myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia ylläpitohoitona

MedDRA:n yleisyyssuokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuumeet^{0,a}, ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus⁰, influenssa⁰, maha-suolitulehdus⁰, sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Infektio⁰, virtsatie-tulehdus^{0,*}, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio⁰</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuumeet^{0,a}, neuropeeninen infektio</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis^{0,b}, bakteremia, keuhkoinfektio⁰, alahengitysteiden bakteeri- infektio, keuhkoputkitulehdus⁰, influenssa⁰, maha-suolitulehdus⁰, vyöruusu⁰, infektio⁰</p>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<p><u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä^{0,*}</p>	
Veri ja imukudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^,0}, kuumeinen neutropenia^{^,0}, trombositopenia^{^,0}, anemia, leukopenia⁰, lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia^{^,0}, kuumeinen neutropenia^{^,0}, trombositopenia^{^,0}, anemia, leukopenia⁰, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Pansytopenia⁰</p>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio</p>
Hermosto	<p><u>Hyvin yleinen</u> Parestesia</p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia^c</p>	<p><u>Yleinen</u> Päänsärky</p>
Verisuonisto	<p><u>Yleinen</u> Keuhkoembolia^{0,*}</p>	<p><u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi^{^,0,d}</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><u>Hyvin yleinen</u> Yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus⁰, vetinen nuha</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus⁰</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi</p> <p><u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu</p>	<p><u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi</p>
Maksa ja sappi	<p><u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa</p>	<p><u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa</p>
Iho ja ihonalainen kudos	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina</p>

MedDRA:n yleisyyssluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit <u>Yleinen</u> Lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus

[◊] Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

* Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

^ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

^a ”Keuhkokuumeet” on kattoterminä 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 kattoterminä haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

^c ”Perifeerinen neuropatia” on kattoterminä haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: perifeerinen neuropatia,

perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia.

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

Yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko multipelista myeloomasta

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

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

MedDRA:n yleisyyssluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Infektiot	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume [◊] , ylähengitysteiden infektiot [◊] , bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◊] , nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus [◊] <u>Yleinen</u> Septinen sokki [◊] , sivuontelotulehdus [◊]	<u>Yleinen</u> Keuhkokuume [◊] , bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) [◊] , selluliitti [◊] , septinen sokki [◊] , keuhkoputkitulehdus [◊]
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä ^{^,◊} , ihon okasolusyöpä ^{^,◊,*}	<u>Yleinen</u> Akuutti myeloinen leukemia [◊] , myelodysplastinen oireyhtymä [◊] , ihon okasolusyöpä ^{^,◊,**} <u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia [◊] , tyvisolusyöpä ^{^,◊} , tuumorilyysioireyhtymä

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
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> Yliherkkyysoireyksiöt[^]</p>	
Umpieritys	<p><u>Yleinen</u> Hypotyroidismi</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>
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, eteislepatous, kammion ekstrasystolia</p>	<p><u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien)^{^,◇}, eteisvärinä[◇], kongestiivinen sydämen vajaatoiminta[◇], takykardia, sydämen vajaatoiminta[◇], sydänlihaskemia[◇]</p>

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
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 rasiuksessa[◇], hengenahdistus[◇]</p>
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 kudokset	<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, valoherkkyysoireyksi</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottumat</p>

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
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> Lihasheikkous, nivelten turvotus, lihaskipu</p>	<p><u>Yleinen</u> Lihasheikkous, 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>	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><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)</p> <p><u>Yleinen</u> Rintakipu, letargia</p>	<p><u>Yleinen</u> Väsymys[◇], kuume[◇], voimattomuus</p>
Tutkimukset	<p><u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen</p>	
Vammat ja myrkytykset	<p><u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio[^]</p>	

[^] Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

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

⁺ Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

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

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

Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Taulukko 3. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokka / 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 polyypit)		<u>Harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä
Veri ja imukudos	<u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	
Immuunijärjestelmä	<u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteen hyljintä	
Umpieritys	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
Ruoansulatus-elimistö		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat)^
Maksa ja sappi	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta^, toksinen maksatulehdus^, sytolyttinen maksatulehdus^, kolestaattinen maksatulehdus^, sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen maksatulehdus^	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta^, Toksinen maksatulehdus^
Iho ja ihonalainen kudos		<u>Melko harvinainen</u> 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 % 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 % 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 % ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

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

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

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

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

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

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

- 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 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).

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 sairastavilla potilailla vaara on pienempi (ks. kohta 4.5).

Myös samanaikainen erytroipoeettisten 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 virtsatie (verivirtsaisuus); Vammat, myrkytykset ja toimenpidekomplikaatiot (kontuusio) sekä verisuonisto (ekkymoosi).

Yliherkkyysoireet

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

Vakavat ihoreaktiot

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

Uudet primaarikasvaimet

*Kliinisissä tutkimuksissa aikaisemmin lenalidomidi/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 suuriannoksen melfalaanin ja ASCT:n jälkeen (ks. kohta 4.4). Vastaavaa ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidihoidon yhdistelmänä pieniannoksen deksametasonin kanssa, verrattuna talidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmään.

Maksahäiriöt

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

Rabdomyolyyysi

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

Kilpirauhassairaudet

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

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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: Immunosuppressantit, 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 multippelin myelooman plasmaklasvaimet 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).

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 ubiquitinaatioon ja myöhempään hajoamiseen, joka puolestaan johtaa sytotoksisuuteen ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin viidessä äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa ja kahdessa relapsoitunutta, hoitoon reagoimatonta multippelia myeloomaa koskevassa vaiheen III tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla tavalla.

Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

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

Lenalidomidiylläpitoehdön 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 multippeli 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. Ylläpitoehdossa annos oli 10 mg vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28. Jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annoskokoa rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan vuorokaudessa. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli 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 seurataitoimikunnan 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 4 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. Helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

Taulukko 4: 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 riskitehtyysien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

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

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

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

Tiedonkeruun katkaisupäivämäärät: 17.12.2009 ja 1.2.2016

IFM 2005-02

Tutkimukseen hyväksyttiin diagnosointihetkellä alle 65-vuotiaat potilaat, joille oli tehty autologinen kantasolusiiri 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 seurataitoimikunnan suosituksesta tutkimuksen sokkoutus purettiin sen jälkeen, kun PFS:n ennalta suunnitellun välianalyysin kynnyсарvo ylitettiin. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumelääkeryhmässä olleet potilaat eivät siirtyneet saamaan lenalidomidia ennen sairauden etenemistä. Lenalidomidiryhmä lopetettiin ehkäisevänä turvallisuustoimena sen jälkeen kun uusien primaarikasvainien esiintyvyydessä oli havaittu epätasapaino (ks. kohta 4.4).

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

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

Päivitetty 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 synn 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 mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21. Deksametasonia annettiin 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Aloitussannos ja annosohjelma säädettiin Rd- ja Rd18-ryhmissä iän ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohta 4.2). Yli 75-vuotiaat potilaat saivat deksametasonia 20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Kaikki potilaat saivat tutkimuksen aikana antikoagulanttiprofylaksia (pienimolekyylinen hepariini, varfariini, hepariini, pieniannoksinen asetyylilisäylyhappo).

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

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 5:

Taulukko 5. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Tutkijan arvioima PFS – (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ^a , kuukautta (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (kuukautta)			
PFS2-ajan mediaani ^a , kuukautta (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Yleinen eloonjääminen (kuukautta)			
OS-ajan mediaani ^a , kuukautta (95 % CI) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-arvo ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Seuranta (kuukautta)			
Mediaani ^f (pienin, suurin): kaikki potilaat	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloomavaste^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Yleinen vaste: CR, VGPR tai PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Vasteen kesto – (kuukautta)			
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 = elinaika ilman taudin etenemistä; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; Rd = Rd-hoitoa annetaan taudin dokumentoituun etenemiseen saakka; Rd18 = Rd-hoitoa annetaan □ 18 hoitosyklinä; 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 yksilolotteinen tunnusluku, jota ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

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

- 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 lenalidomidihoidon taudin etenemiseen saakka verrattiin melfalaanin ja prednisonin yhdistelmähoitoon enintään 9 hoitosyklin ajan. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat ositettiin satunnaistamalla iän (≤ 75 vuotta vs. > 75 vuotta) ja vaiheen mukaan (ISS; vaiheet I ja II vs. vaihe III).

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 459 potilasta, joista 152 potilasta satunnaistettiin MPR+R-ryhmään, 153 potilasta MPR+p-ryhmään ja 154 potilasta MPp+p-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa kaikissa 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) analyysissä (tiedonkeruun katkaisujankohta huhtikuu 2013), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 6:

Taulukko 6. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista

	MPR+R N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)			
PFS-ajan mediaani ^a , kuukautta [95 % CI]	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 [13,2; 15,7]	13,1 [12,0; 14,8]
HR [95 % CI]			
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 N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
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 arvoima myelooman vasteluku n (%)			
Täydellinen vaste (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Osittainen vaste (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Vakaa tauti (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Vaste ei estimoitavissa (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukautta)			
Mediaani ^a (95 % CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; M = melfalaani; NE = ei arvioitavissa; OS = yleinen eloonjääminen; p = lumelääke; P = prednisoni;

PD = taudin eteneminen; PR = osittainen vaste; R = lenalidomidi; SD = vakaa sairaus; VGPR = erittäin hyvä osittainen vaste (*very good partial response*).

^a Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

[°]PFS2 (eksploratiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikeen mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myelooman hoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan

Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset

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

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

Multippeli myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa 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 arvioituista 704 potilaasta 44,6 % oli vähintään 65-vuotiaita.

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

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

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

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

Laajennettu tehon seuranta-analyysi tehtiin mediaanin seuranta-ajan ollessa 130,7 viikkoa. Taulukossa 7 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-yhdistelmähoitossa tilastollisesti merkittävästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (suhteellinen riski = 0,833, 95 %:n luottamusväli = [0,687, 1,009], $p = 0,045$).

Taulukko 7. Yhteenvedo 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)	
Aika taudin alkuun			Suhteellinen riski [95 %:n luottamusväli], p-arvo^a
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
Elin aika 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
Vaste			Vetosuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo^b
Yleinen vasteluku [n, %] Täydellinen vasteluku [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khii neliö -testi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lenalidomidin käytöstä kaikkien peditristen potilasryhmien multipppelin myelooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä peditristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ihmisen soluilla *in vitro* tehdyt metaboliatutkimukset osoittavat, että lenalidomidi ei metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä, mikä viittaa siihen, että lenalidomidin antaminen sytokromi P450 -entsyymejä estävien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti johda ihmisellä lääkevalmisteiden metabolisiin yhteisvaikutuksiin. 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 ulosteeseen 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 multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla 3–5 tuntiin.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöistä poistui noin 30 % lääkevalmisteesta. Suositellut annosmuutokset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kuvataan kohdassa 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (N = 16, kokonaisbilirubiini > 1 – ≤ 1,5 x viitealueen yläraja tai ASAT > viitealueen yläraja). Analyysit osoittivat, ettei lievä maksan vajaatoiminta vaikuta lenalidomidin puhdistumaan (altistukseen plasmassa). 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 ole kliinisesti oleellista vaikutusta lenalidomidin puhdistumaan aikuisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lenalidomidi saattaa aiheuttaa akuuttia toksisuutta; suun kautta otetut kuolemaan johtaneet vähimmäisannokset olivat jyrsijöillä > 2000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75, 150 ja 300 mg/kg/vrk enintään 26 viikon ajan johti hoitoon liittyvän munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan lisääntymiseen kaikkien kolmen annoksen yhteydessä, merkittävimmin naarailla. Suurimman haitattoman annoksen (*no observed adverse effect level, NOAEL*) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta annettuna 4 ja 6 mg/kg/vrk enintään 20 viikon ajan sai aikaan kuolleisuutta ja merkittävää toksisuutta (huomattava painon lasku, veren puna- ja valkosolujen sekä trombosyyttien väheneminen, monielinverenvuoto, maha-suolikanavan tulehdus sekä imukudos- ja luuydinatrofia). Apinoille toistuvasti suun kautta annettu 1 ja 2 mg/kg/vrk enintään yhden vuoden ajan aiheutti korjautuvia muutoksia luuytimen soluihin, myeloidisten/erytroidisten solujen suhteen vähäistä pienenemistä ja kateenkorvan surkastumista. Lievää veren valkosolumäärän suppressiota havaittiin annoksella 1 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurin piirtein samaa annosta ihmisellä perustuen AUC-vertailuihin.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa
Krosmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat

Liivate
Musta rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Lenalidomide Accord 5 mg ja Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

Lenalidomide Accord 10 mg ja Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat

Liivate
Indigokarmiini (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Kaliumhydroksidi
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lenalidomide Accord kovat kapselit on saatavana yksittäispakattuina OPA-AL-PVC/alumiinifolio-läpipainopakkausissa, joista ne voidaan irrottaa repäisykohtaa pitkin.

Lenalidomide Accord 2,5 mg, Lenalidomide Accord 5 mg, Lenalidomide Accord 10 mg ja Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat

Pakkauskoko: 7 x 1 tai 21 x 1 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lenalidomide Accord 7,5 mg, Lenalidomide Accord 20 mg ja Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat

Pakkauskoko: 21 x 1 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat

EU/1/18/1316/001

EU/1/18/1316/002

Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat

EU/1/18/1316/003

EU/1/18/1316/004

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat

EU/1/18/1316/005

Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat

EU/1/18/1316/006

EU/1/18/1316/007

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat
EU/1/18/1316/008
EU/1/18/1316/009

Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat
EU/1/18/1316/010

Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat
EU/1/18/1316/011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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 VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex
HA1 4HF
Iso-Britannia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan 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-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- ### • 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 lääkkeen määräämistä (ja joissain tapauksissa ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen sopimuksen mukaan) kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä (tai antaa) lenalidomidia, lähetetään lääkeille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavat tiedot:

- koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille
 - koulutusessitteet potilaille
 - potilaskortit
 - valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat.
2. Myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa raskauden ehkäisyohjelma kussakin jäsenmaassa. Raskauden ehkäisyohjelman yksityiskohdat tulee sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja ne tulee käynnistää ennen tuotteen markkinoinnin aloittamista.
 3. Myyntiluvan haltijan on sovittava terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tietopaketin lopullisen sisällön kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja varmistaa, että materiaalit sisältävät jäljempänä kuvatut pääkohdat.
 4. Myyntiluvan haltijan on sovittava potilaskorttijärjestelmän toteuttamisesta kussakin jäsenvaltiossa.

Sisällytettävät pääkohdat

Koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun koulutuspakkausten tulee sisältää seuraavat elementit:

- lyhyt yhteenvedo lenalidomidista ja sen virallisesti hyväksytystä käyttöaiheesta
- annostus
- sikiöaltistumisen välttämisen tarve lenalidomidin eläimille aiheuttaman teratogeenisuuden vuoksi ja lenalidomidin ihmisille odotettavasti aiheuttaman teratogeenisen vaikutuksen vuoksi
- terveydenhuollon ammattilaisten velvoitteet lenalidomidin määräyksen osalta
 - tarve tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
 - potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä lenalidomidin turvallisen käytön takaamiseksi
 - tarve tarjota potilaille asianmukainen potilaan koulutusessite ja potilaskortti.
- kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto
 - kuvaus neutropeniasta ja trombosytopeniasta ja niiden hoidosta, kliinisissä tutkimuksissa saavutetut yleisyysluvut mukaan lukien
 - kuvaus vakavista ihoreaktioista ja niiden hoidosta
 - kuvaus yliherkkyysoireista ja angiooedeemasta ja niiden hoidosta
 - kuvaus tromboemboliariskistä ja sen hoidosta, kliinisissä tutkimuksissa saavutetut yleisyysluvut ja markkinoille tulon jälkeiset kokemukset mukaan lukien
 - käyttö potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta
 - käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
 - annettavan lenalidomidin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset sopimukset
 - kuvaus neutropeniariskistä pitkäaikaisessa käytössä
 - uuden primaarikasvaimen (SPM) riskin kuvaus.
- raskauden ehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
 - yksityiskohtaiset ohjeet raskauden ehkäisyohjelman toteuttamiseen
 - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, jotka lääkärin tulee suorittaa epävarmassa tilanteessa.
- turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
 - raskauden ehkäisyohjelman 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
 - Lenalidomidin Accordin käytön keskeyttämistarve, mikäli on aihetta epäillä raskautta

- tarve ilmoittaa välittömästi lääkärille, mikäli raskautta on aiheita 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)
 - Lenalidomide Accord -hoidon aikana
 - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
 - välitön ilmoitusvelvollisuus hoitavalle lääkärille, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi Lenalidomide Accordin käytön aikana tai pian Lenalidomide Accordin käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
 - ohje keskeyttää Lenalidomide Accordin käyttö, mikäli on aiheita epäillä raskautta naisilla
 - 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
- haittavaikutusten raportointilomakkeet

Koulutusesitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusesitteitä tulee olla kolmea tyyppiä:

- esite naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
- esite naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- esite miespotilaille

Kaikkien potilasesitteiden tulee sisältää seuraavat elementit:

- lenalidomidi on teratogeeninen eläimille ja on odotettavasti teratogeeninen ihmisille
- Lenalidomide Accord voi aiheuttaa neutropeniaa ja trombosytopeniaa ja tarve säännöllisille verikokeille
- Lenalidomide Accord voi aiheuttaa laskimo- ja valtimotromboemboliaa
- potilaskortin ja sen välttämättömyyden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- lenalidomidin käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- annettavan Lenalidomide Accordin määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityissopimukset
- potilas ei saa antaa Lenalidomide Accordia toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta
- potilaan tulee kertoa lääkärilleen haittavaikutuksista

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
- Lenalidomide Accordin käytön välitön keskeyttämistarve, mikäli on aiheita epäillä raskautta
- tarve ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli on aiheita 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 vasektomialla)
 - Lenalidomide Accord -hoidon aikana
 - viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen
- potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärilleen, 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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/001 7 x 1 kovaa kapselia
EU/1/18/1316/002 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 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**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/003 7 x 1 kovaa kapselia
EU/1/18/1316/004 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 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**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova
21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/005 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 7,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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 x 1 kovaa kapselia
21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/006 7 x 1 kovaa kapselia
EU/1/18/1316/007 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/008 7 x 1 kovaa kapselia
EU/1/18/1316/009 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 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**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova

21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/010 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 20 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**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 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

Kapseli, kova

21 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Vakavien synnynnäisten vaurioiden vaara. Älä käytä, jos olet raskaana tai imetät.
Noudata lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1316/011 21 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lenalidomide Accord 25 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**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat
Lenalidomide Accord 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 Lenalidomide Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lenalidomide Accordia
3. Miten Lenalidomide Accordia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lenalidomide Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lenalidomide Accord on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lenalidomide Accord on

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

Mihin Lenalidomide Accordia käytetään

Lenalidomide Accordia käytetään aikuisille multipppelin myelooman hoitoon.

Multippeli myelooma

Multippeli 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.

Multippeliä 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 multippleli myelooma ja joille on tehty luuydinsiirto

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

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

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Accord -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 lenalidomidin ottamista.

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

Multippleliä myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Accord -valmistetta otetaan yhdessä deksametasoniksi kutsutun tulehduslääkkeen kanssa.

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

Miten Lenalidomide Accord vaikuttaa

Lenalidomidi 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 Lenalidomide Accordia

Älä ota Lenalidomide Accordia

- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, **sillä lenalidomidin 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 lenalidomidia. Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat lenalidomidia

- jos sinulla on aiemmin ollut veritulppa; sinulla on tavallista suurempi riski saada laskimo- ja valtimoveritulppa hoidon aikana
- jos sinulla on infektion oireita, kuten yskää tai kuumetta
- jos sinulla on tai on ollut jokin virusinfektio, etenkin hepatiitti B -infektio, vesirokko tai HIV. Kysy lääkäriltä, jos olet epävarma. Virusta kantavilla potilailla lenalidomidi saattaa aktivoida viruksen uudelleen, jolloin infektio uusiutuu. Lääkärin pitää tarkistaa, onko sinulla joskus ollut hepatiitti B -infektio

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä; lääkäri saattaa muuttaa lenalidomidi-annostasi
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus, on joskus ollut veritulppa, jos tupakoit tai jos sinulla on korkea verenpaine tai kohonneet kolesteroliarvot
- jos sinulla on esiintynyt talidomidin (toisen multipppelin myelooman hoitoon käytettävän lääkkeen) käytön aikana allerginen reaktio, esim. ihottumaa, kutinaa, turvotusta, huimausta tai hengitysvaikeuksia
- jos 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 yleisoreiseksi eosinofiiliseksi oireyhtymäksi (DRESS), ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

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

Kerro lääkärille tai hoitajalle välittömästi, jos missään vaiheessa hoidon aikana tai sen jälkeen koet seuraavia:

näön sumentumista, näön menetystä tai kahtena näkemistä, puhevaikeuksia, heikkoutta käsissä tai jaloissa, muutoksia kävelytavassa tai tasapaino-ongelmia, jatkuvaa tunnottomuutta, tuntoaistin heikentymistä tai menetystä, muistin menetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki saattavat olla oireita vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivo-ongelmasta nimeltä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Jos sinulla oli näitä oireita ennen lenalidomidi-hoidon aloittamista, kerro lääkärillesi mahdollisista oireiden muutoksista.

Kokeet ja tarkastukset

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

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana
- sen jälkeen 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 tuumorinhajoamisoireyhtymäksi).

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

Lääkärisi voi muuttaa saamaasi lenalidomidi-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

Lenalidomidia 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 Lenalidomide Accord

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

Kerro lääkärille 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
- joitakin kohonneen kolesterolin hoitoon käytettäviä lääkkeitä – esim. statiinit.

Raskaus, imetys ja ehkäisy: tietoa naisille ja miehille

Raskaus

Lenalidomidia käyttävät naiset

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

Lenalidomidia käyttävät miehet

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

Imetys

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

Ehkäisy

Lenalidomidi-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 lääkärisi 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 ehkäisymenetelmistä.

Lenalidomidi-valmistetta käyttävät miehet

Lenalidomidi erittyy ihmisen siemennesteeseen. Jos naispuolinen kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä hän käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, 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 lenalidomidin ottamisen jälkeen.

Lenalidomide Accord sisältää laktoosia

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

3. Miten Lenalidomide Accordia otetaan

Lenalidomide Accordin antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta multipppelin myelooman hoidosta.

- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille ei voida tehdä luuydinsiirtoa, lenalidomidi-valmistetta käytetään muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 1, ”Mihin lenalidomidia käytetään”)
- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille on tehty luuydinsiirto, lenalidomidi-valmistetta käytetään yksinään.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

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

Hoitosykli

Lenalidomidia otetaan neljän viikon (28 vuorokauden) mittaisten jaksosten 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 lenalidomidia otetaan

Ennen kuin aloitat hoidon lääkäri kertoo sinulle:

- kuinka paljon lenalidomidia sinun pitää ottaa
- kuinka paljon lenalidomidin kanssa yhdistelmänä otettavia lääkkeitä sinun pitää ottaa, jos ollenkaan
- minä hoitosyklin päivinä sinun pitää ottaa mitään lääkettä.

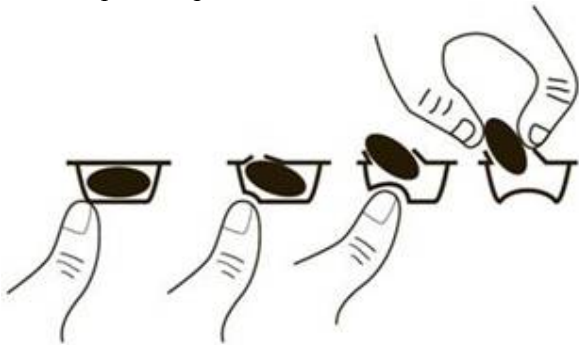
Miten ja milloin lenalidomidia otetaan

- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Älä riko, avaa tai pureskele kapsleita. Jos rikkiinäisestä lenalidomidi-kapselistä joutuu jauhetta iholle, pese iho välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Ota lenalidomidi 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.



Lenalidomidi-hoidon kesto

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

Jos otat enemmän lenalidomidia kuin sinun pitäisi

Jos otat lenalidomidi-kapsleita enemmän kuin sinulle on määrätty, kerro siitä välittömästi lääkärillesi.

Jos unohdat ottaa lenalidomidia

Jos unohtat ottaa lenalidomidi-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)

Lenalidomide saattaa vähentää infektioita ehkäisevien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymistä edistävien verisolujen (verihiutaleiden) määrää, mikä voi johtaa verenvuotohäiriöihin, esim. nenäverenvuotoon ja mustelmien syntyyn. Lenalidomide 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 toisentyyppinen syöpä ja että tämä riski saattaa lenalidomidi-hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärisi tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle lenalidomidia.

Hyvin yleiset (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, makuuain muutokset
- rintakipu, joka säteilee käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, pahoinvointi tai oksentelu, jotka voivat olla sydänkohtauksen (sydäninfarktin) oireita
- ruokahaluttomuus
- 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
- näön samentuminen (kaihi)
- munuaisten toimintahäiriöt
- veressä olevan proteiinin muutokset, jotka voivat aiheuttaa verisuonten turvotusta (vaskuliitti)
- verensokeripitoisuuden suureneminen (diabetes)
- päänsärky

- kuiva iho
- mahakipu
- mielialan muutokset, univaikeudet.

Yleiset (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 kuoriutumisen
- nokkosihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu, kuivuminen
- arka tulehtunut suu, suun kuivuus, nielemisvaikeudet
- närästys
- tavallista huomattavasti suuremman tai pienemmän virtsamäärän erityys (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 maksantoimintakokeissa
- tasapainohäiriö, liikkumisvaikeudet
- korvien soiminen (tinnitus)
- liiallinen raudan määrä elimistössä
- jano
- sekavuus
- hammassärky
- painon lasku.

Melko harvinaiset (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 (munuaistiehyeiden kuolion) oireita
- ihon värimuutokset, herkistyminen auringonvalolle
- tiettyntyyppiset ihokasvaimet
- nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet tai kutina, jotka voivat olla allergisen reaktion oireita.

Harvinaiset (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 sydänrhythmin 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 keuhkokudostulehduksen 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 munuaisongelmia (rhabdomyolyysi), on havaittu harvinaisina tapauksina, joista osa on ilmaantunut, kun lenalidomidia 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 infekioon. 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. Lenalidomide Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste 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. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lenalidomide Accord sisältää

Lenalidomide Accord 2,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, musta rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 7,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, punainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E132)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 10 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti

- kapselin kuori: liivate, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171)
- painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 20 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, indigokarmiini (E132), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piioksidi, magnesiumstearaatti
 - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171)
 - painomuste: musta ja vihreä muste (jotka sisältävät shellakkaa, propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), keltaista rautaoksidia (E 172), titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E132) ja kaliumhydroksidia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lenalidomide Accord 2,5 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”5”, pituudeltaan noin 11,0–11,8 mm, harmaa yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”2.5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 5 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”5”, pituudeltaan noin 11,0–11,8 mm, läpinäkymätön valkoinen yläosa ja alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 7,5 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”4”, pituudeltaan noin 14,0–14,8 mm, läpinäkymätön laventelinsininen yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”7.5 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 10 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”3”, pituudeltaan noin 15,4–16,2 mm, lehdenvihreä yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”10 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 15 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”2”, pituudeltaan noin 17,4–18,2 mm, läpinäkymätön oranssi yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”15 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 20 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”1”, pituudeltaan noin 19,0–19,8 mm, läpinäkymätön vihreä yläosa ja läpinäkymätön valkoinen alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”20 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Lenalidomide Accord 25 mg ovat kovia liivatekapseleita, koko ”0”, pituudeltaan noin 21,0–21,8 mm, läpinäkymätön valkoinen yläosa ja alaosa, yläosassa mustalla merkintä ”LENALIDOMIDE” ja alaosassa vihreällä merkintä ”25 mg”, sisällä valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta.

Kovat Lenalidomide Accord kapselit on saatavana yksittäispakattuina OPA-AL-PVC/alumiinifolio-läpipainopakkauksissa, joista ne voidaan irrottaa repäisykohtaa pitkin.

Lenalidomide Accord 2,5 mg, Lenalidomide Accord 5 mg, Lenalidomide Accord 10 mg ja Lenalidomide Accord 15 mg kapselit, kovat
Pakkauskoko: 7 x 1 tai 21 x 1 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lenalidomide Accord 7,5 mg, Lenalidomide Accord 20 mg ja Lenalidomide Accord 25 mg kapselit, kovat
Pakkauskoko: 21 x 1 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Iso-Britannia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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