

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa, 5 mg:aa, 7,5 mg:aa, 10 mg:aa, 15 mg:aa, 20 mg:aa tai 25 mg:aa lenalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on vihreä ja siihen on painettu mustalla merkintä 2.5.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 4, pituus 14 ± 1 mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on sininen, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 5.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 2, pituus 18 ± 1 mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7.5 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 7.5.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 1, pituus 19 ± 1 mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 10.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 0, pituus 21 ± 1 mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 15.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 2, pituus 18 ± 1 mm.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 20.  
Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin

koko: 1, pituus 19 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 25. Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 0, pituus 21 ± 1 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### Multippeli myelooma

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto monoterapiana on tarkoitettu ylläpitohoidoksi aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.

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

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

#### Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto rituksimabiin (CD20-vasta-aine) yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan (aste 1–3a).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Lenalidomidihoidon 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 multippeli myelooma

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

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

*Suosittelun annos*

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

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

#### Annoksen pienentämisen vaiheet

	Lenalidomidi <sup>a</sup>	Deksametasoni <sup>a</sup>
Aloitusannos	25 mg	40 mg
Annostaso –1	20 mg	20 mg
Annostaso –2	15 mg	12 mg
Annostaso –3	10 mg	8 mg
Annostaso –4	5 mg	4 mg
Annostaso –5	2,5 mg	Ei oleellinen

<sup>a</sup> Kummankin valmisteen annosta voidaan pienentää itsenäisesti

#### Trombosytopenia

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

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

#### Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia

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

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

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

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

#### Aloitushoito: lenalidomidi yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

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

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

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

Hoidon jatkovaihe: lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa taudin etenemiseen saakka

Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–21 yhdistelmänä deksametasonin kanssa. Hoitoa tulee jatkaa taudin etenemiseen tai liiallisen toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Annoksen pienentämismuutokset

	Lenalidomidi <sup>a</sup>
Aloitusannos	25 mg
Annostaso –1	20 mg
Annostaso –2	15 mg
Annostaso –3	10 mg
Annostaso –4	5 mg
Annostaso –5	2,5 mg

<sup>a</sup> Kaikkien valmisteen annoksia voidaan pienentää itsenäisesti

*Trombosytopenia*

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

*Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

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

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

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

Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä on < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja/tai trombosyyttimäärä on < 75 x 10<sup>9</sup>/l.

*Suosittelu annos*

Suosittelu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4. Potilaita, jotka saavat yhdistelmähoitoa 9 hoitosyklin ajan tai joiden yhdistelmähoito keskeytetään tätä ennen, koska he eivät

siedä hoitoa, hoidetaan lenalidomidimonoterapialla: 10 mg/vrk suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21, taudin etenemiseen asti.

#### Annoksen pienentämisvaiheet

	Lenalidomidi	Melfalaani	Prednisoni
Aloitusannos	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annostaso –1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annostaso –2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annostaso –3	2,5 mg	NA	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Jos neutropenia on millä tahansa annostuksella ainoa toksisuus, anna lisäksi granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ja pidä lenalidomidiannos ennallaan.

#### Trombosytopenia

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

#### Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide <sup>a</sup>
Pienenee ensimmäisen kerran 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 kerran vuorokaudessa.

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

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

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

#### Suosittelu annos

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

#### Annoksen pienentämisvaiheet

	Aloitusannos (10 mg)	Mahdollinen suurennettu annos (15 mg) <sup>a</sup>
Annostaso –1	5 mg	10 mg
Annostaso –2	5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)	5 mg
Annostaso –3	Ei oleellinen	5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)

Pienin sallittu annos on 5 mg (28 päivän hoitosyklin päivinä 1–21)
--

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

### *Trombosytopenia*

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

### *Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet <sup>a</sup>
Pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostasolla –1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun määrä pienenee alle arvon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa.

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

### *Multipple myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa*

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

### *Suosittelu annos*

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

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

### *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

### *Trombosytopenia*

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

### *Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositteltoimenpide <sup>a</sup>
Pienenee ensimmäisen kerran 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 annostasolla -1 kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$ Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito  Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:n kerran vuorokaudessa.

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

### *Folikulaarinen lymfooma*

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

### *Suositteltoimenpide*

Lenalidomidin suositeltu aloitusannos on 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan. Rituksimabin suositeltu aloitusannos on  $375 \text{ mg/m}^2$  laskimoon kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1.

### *Annoksen pienentämisvaiheet*

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

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

### *Trombosytopenia*

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

### *Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia*

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositteltoimenpide <sup>a</sup>
pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä



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

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

### *Tuumorilyysioireyhtymä*

Kaikille potilaille tulee antaa tuumorilyysioireyhtymän estohoitoa (allopurinolia, rasburikaaasia tai vastaavaa laitospotilaisten suositusten mukaisesti) ja riittävästi nestettä (suun kautta) ensimmäisen hoitosyklin ensimmäisen viikon aikana tai pidempään, jos kliinisesti aiheellista.

Tuumorilyysioireyhtymän havaitsemiseksi potilaille tulee tehdä asianmukaiset kliiniskemialliset laboratoriotutkimukset viikoittain ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaille, joilla on laboratorioarvoihin perustuva tuumorilyysioireyhtymä tai 1. asteen kliininen tuumorilyysioireyhtymä, lenalidomidihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella tai annosta voidaan lääkärin harkinnan mukaan pienentää yhdellä annostasolla. Potilaalle on annettava voimakasta laskimonsisäisestä nesteytystä ja asianmukaista, paikallisten suositusten mukaista hoitoa, kunnes elektrolyyttien poikkeavuudet on korjattu. Rasburikaasihoito saattaa olla tarpeen hyperurikemian lievittämiseksi. Potilas voidaan tarvittaessa ottaa sairaalahoitoon lääkärin harkinnan mukaan.

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

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

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

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. Tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), tilapäistä kortikosteroidihoitoa ja/tai huumaavia kipulääkkeitä voidaan antaa lääkärin harkinnan mukaan. Jos potilaalla on syöpöoireiden ja -löydösten 3. tai 4. asteen tilapäistä pahenemista, lenalidomidihoito tulee keskeyttää ja potilaalle antaa hoitoa tulehduskipulääkkeillä, kortikosteroideilla ja/tai huumaavilla kipulääkkeillä. Kun tumour flare -reaktio on lieventynyt  $\leq 1$ . asteeseen, lenalidomidihoitoa jatketaan samalla annoksella jäljellä olevan hoitosyklin ajan. Potilaan oireita voidaan hoitaa 1. ja 2. asteen tumour flare -reaktion hoito-ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.4).

### *Kaikki käyttöaiheet*

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

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

reaktio, 4. asteen ihottumaa, eksfoliatiivista 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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Iäkkäät potilaat

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

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

#### *Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Folikulaarinen lymfooma*

Haittatapahtumien kokonaisesiintyvyys on samankaltainen vähintään 65-vuotiailla ja alle 65-vuotiailla yhdistelmähoidoita lenalidomidilla ja rituksimabilla saavilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla. Tehon suhteen kokonaisuutena ei havaittu eroa näiden ikäryhmien välillä.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Lievää munuaisten vajaatoimintaa ja multippelia myeloomaa tai follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa tai

loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan hoidon alussa ja koko hoidon ajan seuraavia annosmuutoksia. Loppuvaiheen munuaissairaudesta (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysihoitoa vaativa) ei ole vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista kokemusta.

#### Multippeli myelooma

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

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

<sup>2</sup> Maissa, joissa 7,5 mg:n kapseli on saatavissa.

#### Folikulaarinen lymfooma

<b>Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)</b>	<b>Annosmuutos</b> (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa <sup>1,2</sup>
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Tietoja ei ole saatavilla <sup>3</sup>
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	Tietoja ei ole saatavilla <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Annosta voidaan suurentaa 15 mg:aan kerran vuorokaudessa kahden hoitosyklin jälkeen, jos potilas on sietänyt hoidon.

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

<sup>3</sup> Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai ESRD:tä sairastavia potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen.

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

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

#### Antotapa

Suun kautta.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -kapselit otetaan suun kautta suunnilleen samaan kellonaikaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella (ks. kohta 6.6). Kapselit on nieltävä kokonaisina mieluiten veden kanssa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Lenalidomidikapseleita ei pidä painaa läpipainopakkauksen folion läpi, sillä tällöin kapseli voi vahingoittua. Kapseli poistetaan pakkauksesta vetämällä yhden irrotetun kapselilokeron folio auki.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskaana olevat naiset

- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

##### Raskautta koskeva varoitus

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

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

##### Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

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

- ikä  $\geq 50$  vuotta ja luonnollisesti amenorreeinen  $\geq 1$  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 vähintään neljä viikkoa ennen hoidon aloittamista, koko hoidon ajan ja vähintään neljä viikkoa hoidon päätyttyä käytettävän luotettavan ehkäisyn välttämättömyyden
- vaikka naisella, joka voi tulla raskaaksi, olisi amenorrea, hänen on noudatettava kaikkia luotettavasta ehkäisystä annettuja ohjeita
- hänen on kyettävä käyttämään luotettavia ehkäisymenetelmiä
- hän on tietoinen ja ymmärtää raskauden mahdolliset seuraukset ja tarpeen nopeaan konsultointiin raskauden mahdollisuuden yhteydessä
- hän ymmärtää hoidon aloittamisen tarpeen heti lenalidomidin määräämisen jälkeen, raskaustestin ollessa negatiivinen
- hän ymmärtää ja hyväksyy vähintään neljän viikon välein tehtävän raskaustestin välttämättömyyden lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hän myöntää ymmärtävänsä lenalidomidin käyttöön liittyvät vaarat ja välttämättömät varotoimet.

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

- hänen on ymmärrettävä odotettava teratogeeninen vaara, mikäli hän on sukupuolisessa kanssakäymisessä raskaana olevan naisen tai sellaisen naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi

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

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

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

### Ehkäisy

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

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

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

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

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

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

### Raskaustesti

Paikallisen käytännön mukaisesti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä 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 vähintään neljän viikon välein, mukaan lukien vähintään neljä viikkoa hoidon päättymisen jälkeen lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinstertilisaatio on varmistettu. Nämä raskaustestit on tehtävä sinä päivänä, jolloin potilas käy lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla tai tätä edeltävän kolmen vuorokauden aikana.

#### Lisävaroitimet

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

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

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsineitä. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita (ks. kohta 6.6).

#### Koulutusmateriaali, lääkkeen määräämistä ja toimittamista koskevat rajoitukset

Myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaalia, joka sisältää varoituksia lenalidomidin odotettavasta teratogeenisuudesta, neuvoja raskaudenehkäisystä ennen hoidon alkamista ja tietoa raskaustestien tekemisen välttämättömyydestä, auttaakseen potilaita välttämään sikiön altistumista lenalidomidille. Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava 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. Läkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon hoitajaksoa varten hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti (ks. kohta 4.2). Muille potilaille lääkettä saa määrätä enintään 12 viikon hoitajaksoa varten.

#### Muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

##### Sydäninfarkti

Sydäninfarktia on raportoitu lenalidomidia saavilla potilailla, erityisesti niillä, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, ja ensimmäisten 12 kuukauden aikana yhdistelmähoitossa deksametasonin kanssa. Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, tulee tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

### Laskimo- ja valtimotromboemboliset tapahtumat

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboembolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

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

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

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

Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan tromboembolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta. Profylaktisia antitromboottisia valmisteita 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 verenhennuslääkkeillä on aloitettava. Kun potilaan tila on saatu vakaaksi verenhennushoidolla ja kaikki tromboemboliseen tapahtumaan liittyvät komplikaatiot on hoidettu, voidaan lenalidomidihoidoa jatkaa alkuperäisellä annoksella hyöty-/riskiarviosta riippuen. Potilaan tulee jatkaa verenhennuslääkitystä lenalidomidihoidosta saatessaan.

### Keuhkoverenpainetauti

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

### Neutropenia ja trombositopenia

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

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

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multippleliä 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 multippleli myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

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

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

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

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



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

Äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön liittyi suurentunut 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 liittyi multippleliä myeloomaa sairastavilla potilailla suurentunut 3. asteen ja 4. asteen trombosytopenian ilmaantuvuus (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoitoa saaneilla ja 13,7 % MPp+p-hoitoa saaneilla potilailla, ks. kohta 4.8).

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

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

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

Folikulaarinen lymfooma

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

Kilpirauhassairaudet

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

Perifeerinen neuropatia

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

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

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), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8.).

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

#### Folikulaarinen lymfooma

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

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

#### Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

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

#### Uudet primaarikasvaimet

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

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

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

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

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

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

Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainten riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multipplel 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 suuriannoksisen melfalaanin hoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen. Lääkärin on arvioitava potilaat huolellisesti ennen hoitoa ja hoidon aikana käyttämällä tavanomaista syöpäseulontaa uusien primaarikasvaintapausten havaitsemiseksi ja aloitettava asianmukainen hoito.

#### Uudet primaarikasvaimet follikulaarisessa lymfoomassa

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

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

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

#### Maksahäiriöt

Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmähoidossa (akuutti maksan vajaatoiminta, toksinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen hepatiitti). Lääkeaineen aiheuttaman vaikeaa-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennustettua sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonneet maksaentsyymi- ja maksatoksiinivälit 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 yhdistelmähoidossa 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  $\geq 3$ . 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 aktivoituminen

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

Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

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

#### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

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

PML:n selvittämisen on perustuttava neurologiseen tutkimukseen, aivojen magneettikuvaukseen sekä aivo-selkäydinnesteanalysiin, jossa JC-viruksen DNA:ta etsitään polymeraasiketjureaktiolla (PCR), tai aivobiopsiaan, jossa testataan JC-virus. PML:ää ei voida sulkea pois, vaikka JC-virusta ei löytyisi

polymeraasiketjureaktiolla. Lisäseuranta ja -arviointi voivat olla tarpeen, jos vaihtoehtoista diagnoosia ei voida vahvistaa.

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

#### Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavat potilaat

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

#### Kaihi

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Lenalidomidi ei ole entsyymien indusoija. Ihmisen maksasoluilla suoritettussa *in vitro* -tutkimuksessa tutkitut lenalidomidin eri pitoisuudet eivät indusoineet entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4/5. Sen vuoksi lääkevalmisteiden, mukaan lukien hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, tehon heikkenemiseen johtavaa induktiota ei oleteta esiintyvän, jos lenalidomidia annetaan yksin. Deksametasonin tiedetään kuitenkin olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4-entsyymien indusoija, ja se vaikuttaa todennäköisesti myös muihin entsyymeihin ja kuljettajiin. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehon heikkenemistä hoidon aikana ei voida sulkea pois. 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 tehokasta ehkäisymenetelmää. Jos lenalidomidihoitoa 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-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lenalidomidi rintamaitoon. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava lenalidomidihoitoon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

##### 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 melfalaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa raportoidut haittavaikutukset. Toisessa analyysissä ylläpitohoidon aloittamisen jälkeen havaitut tapahtumat viittaavat siihen, että taulukossa 1 kuvatut esiintyvyydet saattavat olla suurempia kuin ylläpitohoitovaiheen aikana itse asiassa havaitut esiintyvyydet. Tutkimuksessa IFM 2005-02 haittavaikutuksia ilmeni ainoastaan ylläpitohoitovaiheessa.

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

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

Tutkimuksessa IFM 2005-02 havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia lenalidomidiylläpitohoidolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (60,8 %), keuhkoputkitulehdus (47,4 %), ripuli (38,9 %), nenänielun tulehdus (34,8 %), lihaskrampit (33,4 %), leukopenia (31,7 %), voimattomuus (29,7 %), yskä (27,3 %), trombosytopenia (23,5 %), maha-suolitulehdus (22,5 %) ja kuume (20,5 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Folikulaarinen lymfooma

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

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

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



Tutkimuksessa NHL-007 yleisimmin havaitut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys lenalidomidi/rituksimabiryhmässä oli vähintään 2 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumelääke/rituksimabiryhmässä, olivat neutropenia (58,2 %), ripuli (30,8 %), leukopenia (28,8 %), ummetus (21,9 %), yskä (21,9 %) ja väsymys (21,9 %).

#### Haittavaikutusten yhteenvedon taulukko

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

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

#### Multippelin myelooman monoterapian yhteenvedon taulukko

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

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

<b>Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume <sup>◊,a</sup> , ylähengitysteiden infektio, neutropeeninen infektio, keuhkoputkitulehdus <sup>◊</sup> , influenssa <sup>◊</sup> , maha-suolitulehdus <sup>◊</sup> , sivuontelotulehdus, nenänielun tulehdus, nenätulehdus  <u>Yleinen</u> Infektio <sup>◊</sup> , virtsatietulehdus <sup>◊,*</sup> , alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio <sup>◊</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume <sup>◊,a</sup> , neutropeeninen infektio  <u>Yleinen</u> Sepsis <sup>◊,b</sup> , bakteremia, keuhkoinfektio <sup>◊</sup> , alahengitysteiden bakteeri-infektio, keuhkoputkitulehdus <sup>◊</sup> , influenssa <sup>◊</sup> , maha-suolitulehdus <sup>◊</sup> , vyöruusu <sup>◊</sup> , infektio <sup>◊</sup>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä <sup>◊,*</sup>	
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,◊</sup> , kuumeinen neutropenia <sup>^,◊</sup> , trombosytopenia <sup>^,◊</sup> , anemia, leukopenia <sup>◊</sup> , lymfopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,◊</sup> , kuumeinen neutropenia <sup>^,◊</sup> , trombosytopenia <sup>^,◊</sup> , anemia, leukopenia <sup>◊</sup> , lymfopenia  <u>Yleinen</u> Pansytopenia <sup>◊</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia	<u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Parestesia	<u>Yleinen</u> Päänsärky

	<u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia <sup>c</sup>	
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia <sup>o,*</sup>	<u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi <sup>^,o,d</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Yskä  <u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>o</sup> , vetinen nuha	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>o</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi  <u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit  <u>Yleinen</u> Lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsytys, voimattomuus

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

<sup>\*</sup> Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

<sup>a</sup> "Keuhkokuume" on kattotermin 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.

<sup>b</sup> "Sepsis" on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: bakteerisepsis, pneumokokkisepsis, septinen sokki, stafylokokkisepsis.

<sup>c</sup> "Perifeerinen neuropatia" on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, polyneuropatia.

<sup>d</sup> "Syvä laskimotromboosi" on kattotermin haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: syvä laskimotromboosi, tromboosi, laskimotromboosi.

### Multipple myelooman yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko

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

### **Taulukko 2. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä tiedoissa ilmoitetut haittavaikutukset multipple myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin, deksametasoniin tai melfalaaniin ja prednisoniin**

<b>Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>Asteen 3–4 haittavaikutukset / yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume <sup>o,oo</sup> , ylähengitysteiden infektio <sup>o</sup> , bakteeri-, virus- ja sieni- infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>o</sup> ,	<u>Yleinen</u> Keuhkokuume <sup>o,oo</sup> , bakteeri-, virus- ja sieni- infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>o</sup> ,

	<p>nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Sepsis<sup>◇,◇◇</sup>, keuhkoinfektio<sup>◇◇</sup>, virtsatieinfektio<sup>◇◇</sup>, sivuontelotulehdus<sup>◇</sup></p>	<p>selluliitti<sup>◇</sup>, sepsis<sup>◇,◇◇</sup>, keuhkoinfektio<sup>◇◇</sup>, keuhkoputkitulehdus<sup>◇</sup>, hengitystieinfektio<sup>◇◇</sup>, virtsatieinfektio<sup>◇◇</sup>, tarttuva suolitulehdus</p>
<p><b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b></p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Tyvisolusyöpä<sup>^,◇</sup>, ihon okasolusyöpä<sup>^,◇,*</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Akuutti myeloinen leukemia<sup>◇</sup>, myelodysplastinen oireyhtymä<sup>◇</sup>, ihon okasolusyöpä<sup>^,◇,**</sup></p> <p><u>Melko harvinainen</u> Akuutti T-soluleukemia<sup>◇</sup>, tyvisolusyöpä<sup>^,◇</sup>, tuumorilyysioireyhtymä</p>
<p><b>Veri ja imukudos</b></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia<sup>^,◇,◇◇</sup>, trombositopenia<sup>^,◇,◇◇</sup>, anemia<sup>◇</sup>, verenvuotohäiriö<sup>^</sup>, leukopenia, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia<sup>^,◇</sup>, pansytopenia<sup>◇</sup></p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hemolyysi, autoimmuunihemolyyttinen anemia, hemolyyttinen anemia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia<sup>^,◇,◇◇</sup>, trombositopenia<sup>^,◇,◇◇</sup>, anemia<sup>◇</sup>, leukopenia, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia<sup>^,◇</sup>, pansytopenia<sup>◇</sup>, hemolyyttinen anemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hyperkoagulaatio, koagulopatia</p>
<p><b>Immuunijärjestelmä</b></p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysoireyhtymät<sup>^</sup></p>	
<p><b>Umpieritys</b></p>	<p><u>Yleinen</u> Hypotyreooidismi</p>	
<p><b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia<sup>◇,◇◇</sup>, hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia<sup>◇</sup>, hyponatremia<sup>◇</sup>, dehydraatio<sup>◇◇</sup>, ruokahalun vähentyminen<sup>◇◇</sup>, painon lasku</p> <p><u>Yleinen</u> Hypomagnesemia, hyperurikemia, hyperkalsemia<sup>+</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia<sup>◇,◇◇</sup>, hyperglykemia, hypokalsemia<sup>◇</sup>, diabetes mellitus<sup>◇</sup>, hypofosfatemia, hyponatremia<sup>◇</sup>, hyperurikemia, kihti, dehydraatio<sup>◇◇</sup>, ruokahalun väheneminen<sup>◇◇</sup>, painon lasku</p>
<p><b>Psykkiset häiriöt</b></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin menetys</p>	<p><u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus</p>
<p><b>Hermosto</b></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia<sup>◇◇</sup>, parestesia, huimaus<sup>◇◇</sup>, vapina, makuhäiriö, päänsärky</p> <p><u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö, pyörtyminen<sup>◇◇</sup>, hermosärky, tuntohäiriö</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia<sup>◇◇</sup></p> <p><u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö<sup>◇</sup>, huimaus<sup>◇◇</sup>, pyörtyminen<sup>◇◇</sup>, hermosärky</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto<sup>^</sup>, ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia</p>

<b>Silmät</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö	<u>Yleinen</u> Kaihi
	<u>Yleinen</u> Näkö tarkkuuden heikentyminen	<u>Melko harvinainen</u> Sokeus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<u>Yleinen</u> Kuurous (mukaan lukien hypoakusia), tinnitus	
<b>Sydän</b>	<u>Yleinen</u> Eteisvärinä <sup>◊,◊◊</sup> , bradykardia  <u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö, pidentynyt qt-aika, eteislepatus, kammion ekstrasystolia	<u>Yleinen</u> Sydäninfarkti (akuutti mukaan lukien) <sup>^,◊</sup> , eteisvärinä <sup>◊,◊◊</sup> , kongestiivinen sydämen vajaatoiminta <sup>◊</sup> , takykardia, sydämen vajaatoiminta <sup>◊,◊◊</sup> , sydänlihaskeskemia <sup>◊</sup>
<b>Verisuonisto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat <sup>^</sup> , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>^,◊,◊◊</sup> , hypotensio <sup>◊◊</sup>  <u>Yleinen</u> Hypertensio, ekkymoosi <sup>^</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat <sup>^</sup> , pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>^,◊,◊◊</sup>  <u>Yleinen</u> Vaskuliitti, hypotensio <sup>◊◊</sup> , hypertensio  <u>Melko harvinainen</u> Iskemia, perifeerinen iskemia, kallonsisäinen laskimosinustromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◊,◊◊</sup> , nenäverenvuoto <sup>^</sup> , yskä  <u>Yleinen</u> Kuulohäiriö	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus rasisuksessa <sup>◊</sup> , hengenahdistus <sup>◊,◊◊</sup> , keuhkopussikipu <sup>◊◊</sup> , hypoksia <sup>◊◊</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli <sup>◊,◊◊</sup> , ummetus <sup>◊</sup> , vatsakipu <sup>◊◊</sup> , pahoinvointi, oksentelu <sup>◊◊</sup> , dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus  <u>Yleinen</u> Maha-suolikanavan verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto) <sup>^,◊◊</sup> , nielämishäiriö  <u>Melko harvinainen</u> Koliitti, umpisuolen tulehdus	<u>Yleinen</u> Maha-suolikanavan verenvuoto <sup>^,◊,◊◊</sup> , ohutsuolen ahtauma <sup>◊◊</sup> , ripuli <sup>◊◊</sup> , ummetus <sup>◊</sup> , vatsakipu <sup>◊◊</sup> , pahoinvointi, oksentelu <sup>◊◊</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen  <u>Yleinen</u> Maksasoluvaurio <sup>◊◊</sup> , poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa <sup>◊</sup> , hyperbilirubinemia	<u>Yleinen</u> Kolestaasi <sup>◊</sup> , maksatoksisuus, maksasoluvaurio <sup>◊◊</sup> , ALAT-pitoisuuden suureneminen, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa <sup>◊</sup>  <u>Melko harvinainen</u>

	<u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta <sup>^</sup>	Maksan vajaatoiminta <sup>^</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat <sup>oo</sup> , kutina  <u>Yleinen</u> Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus  <u>Melko harvinainen</u> lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä <sup>oo</sup> , ihon värjäytyminen, valoherkkyyssreaktio	<u>Yleinen</u> Ihottumat <sup>oo</sup>  <u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä <sup>oo</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihashyökköus <sup>oo</sup> , lihaskrampit, luukipu <sup>o</sup> , kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu <sup>o,oo</sup> ), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu <sup>o</sup>  <u>Yleinen</u> Nivelten turvotus	<u>Yleinen</u> Lihashyökköus <sup>oo</sup> , luukipu <sup>o</sup> , kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu <sup>o,oo</sup> )  <u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien) <sup>o,oo</sup>  <u>Yleinen</u> Verivirtsaisuus <sup>^</sup> , virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys  <u>Melko harvinainen</u> Hankinnainen Fanconin oireyhtymä	<u>Melko harvinainen</u> Munuaisten tubulusnefroosi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<u>Yleinen</u> Erektiohäiriö	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys <sup>o,oo</sup> , turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume <sup>o,oo</sup> , voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset)  <u>Yleinen</u> Rintakipu <sup>o,oo</sup> , letargia	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys <sup>o,oo</sup>  <u>Yleinen</u> Perifeerinen turvotus, kuume <sup>o,oo</sup> , voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen  <u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen	
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	<u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio <sup>^</sup>	

<sup>oo</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetsomibin ja deksametasonin kanssa

<sup>^</sup> 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 verrokiryhmiin verrattuna  
 \*\* Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia verrokiryhmiin verrattuna

### *Folikulaarisen lymfooman yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko*

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

**Taulukko 3: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla**

<b>Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/esiintyvyys</b>	<b>Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ylähengitysteiden infektio  <u>Yleinen</u> Keuhkokuume <sup>◇</sup> , influenssa, keuhkoputkitulehdus, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio	<u>Yleinen</u> Keuhkokuume <sup>◇</sup> , sepsis <sup>◇</sup> , keuhkotulehdus, keuhkoputkitulehdus, maha-suolitulehdus, sivuontelotulehdus, virtsatieinfektio, selluliitti <sup>◇</sup>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen (tumour flare -reaktio) <sup>^</sup>  <u>Yleinen</u> Ihon okasolusyöpä <sup>◇,^,+</sup>	<u>Yleinen</u> Tyvisolusyöpä <sup>^,◇</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,◇</sup> , anemia <sup>◇</sup> , trombosytopenia <sup>^</sup> , leukopenia <sup>**</sup> , ymfopenia <sup>***</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia <sup>^,◇</sup>  <u>Yleinen</u> Anemia <sup>◇</sup> , trombosytopenia <sup>^</sup> , kuumeinen neutropenia <sup>◇</sup> , pansytopenia, leukopenia <sup>**</sup> , lymfopenia <sup>***</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun vähentyminen, hypokalemia  <u>Yleinen</u> Hypofosfatemia, dehydraatio	<u>Yleinen</u> Dehydraatio, hyperkalsemia <sup>◇</sup> , hypokalemia, hypofosfatemia, hyperurikemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, Unettomuus	
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Päänsärky, huimaus  <u>Yleinen</u> Perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö	<u>Yleinen</u> Pyörtyminen
<b>Sydän</b>	<u>Melko harvinainen</u> Rytmihäiriö <sup>◇</sup>	
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Hypotensio	<u>Yleinen</u> Keuhkoembolia <sup>^,◇</sup> , hypotensio

<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◇</sup> , yskä <u>Yleinen</u> Suun ja nielun kipu, kuulohäiriö	<u>Yleinen</u> Hengenahdistus <sup>◇</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Vatsakipu <sup>◇</sup> , ripuli, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia  <u>Yleinen</u> Ylävatsakipu, suun tulehdus, suun kuivuus	<u>Yleinen</u> Vatsakipu <sup>◇</sup> , ripuli, ummetus, suun tulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma <sup>*</sup> , kutina  <u>Yleinen</u> Ihon kuivuminen, yöhikoilu, punoitus	<u>Yleinen</u> Ihottuma <sup>*</sup> , kutina
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskouristukset, selkäkipu, nivelkipu  <u>Yleinen</u> Raajakipu, lihasheikkous, luusto- ja lihaskivut, lihaskipu, niskakipu	<u>Yleinen</u> Lihashheikkous, niskakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		<u>Yleinen</u> Akuutti munuaisvaurio <sup>◇</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Kuume, väsymys, voimattomuus, perifeerinen turvotus  <u>Yleinen</u> Yleinen huonovointisuus, vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	<u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen  <u>Yleinen</u> Painon lasku, veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

Follikulaarisessa lymfoomassa käytetty algoritmi:

Kontrolloitu vaiheen 3 tutkimus:

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

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

- NHL-008-tutkimuksen haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat, joita esiintyi  $\geq 5,0$  %:lla tutkittavista
- NHL-008-tutkimuksen asteen 3/4 haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet asteen 3 tai 4 haittatapahtumat, joita raportoitiiin  $\geq 1,0$  %:lla tutkittavista
- NHL-008-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiiin  $\geq 1,0$  %:lla tutkittavista

<sup>◇</sup> Vakavina raportoidut haittatapahtumat follikulaarista lymfoomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa

+ Koskee vain vakavia haittavaikutuksia

\* Ihottuma on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: ihottuma ja makulopapulaarinen ihottuma

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

\*\*\*Lymfopenia on kattotermi haittavaikutuksille, joihin kuuluvat seuraavat suositellut termit: lymfopenia ja lymfosyyttimäärän lasku

### Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

**Taulukko 4. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/esiintyvyys</b>	<b>Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys</b>
<b>Infektiot</b>	<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
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)</b>		<u>Harvinainen</u> Tuumorilyysioireyhtymä
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Tuntematon</u> Hankinnainen hemofilia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio <sup>^</sup>  <u>Tuntematon</u> Kiinteän elinsiirteän hyljintä	<u>Harvinainen</u> Anafylaktinen reaktio <sup>^</sup>
<b>Umpieritys</b>	<u>Yleinen</u> Hypertyreoidismi	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Melko harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti	<u>Harvinainen</u> Keuhkoverenpainetauti  <u>Tuntematon</u> Interstitiaalinen pneumoniitti
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		<u>Tuntematon</u> Haimatulehdus, maha-suolikanavan puhkeama (mukaan lukien umpipussin, ohutsuolen ja paksusuolen puhkeamat) <sup>^</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta <sup>^</sup> , toksinen maksatulehdus <sup>^</sup> , sytolyttinen maksatulehdus <sup>^</sup> , kolestaattinen maksatulehdus <sup>^</sup> , sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen maksatulehdus <sup>^</sup>	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta <sup>^</sup> , toksinen maksatulehdus <sup>^</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		<u>Melko harvinainen</u> Angioödeema  <u>Harvinainen</u> Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>^</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>^</sup>  <u>Tuntematon</u> Leukosytoklastinen vaskuliitti, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä <sup>^</sup>

<sup>^</sup>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, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiiniin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi

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

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

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

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

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

#### Äskettäin diagnosoitu 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 multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen trombositopenian esiintyvyys (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoitoon (13,7 %).

#### Multippleli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

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

#### Potilaat, joilla on follikulaarinen lymfooma

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

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

#### Laskimotromboembolia

Lenalidomidin käyttöön yhdistelmähoitona deksametasonin kanssa liittyy multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian lisääntynyt vaara, mutta lenalidomidia yhdistelmähoitona melfalaanin ja prednisonin kanssa saavilla potilailla ja multipplelia myeloomaa sairastavilla potilailla vaara on pienempi (ks. kohta 4.5). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu syvä laskimotromboosi saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla.

#### Sydäninfarkti

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

#### Verenvuotohäiriöt

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

#### Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu allergisten reaktioiden tapauksia mukaan lukien angioödeemaa, anafylaktisia reaktioita ja vaikeita ihoreaktioita mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Lenalidomidin ja talidomidin välisestä mahdollisesta ristireaktiosta on raportoitu lääketieteellisessä kirjallisuudessa. Potilaille, joilla on aikaisemman talidomidihoidon yhteydessä esiintynyt vaikeaa ihottumaa, ei pidä antaa lenalidomidia (ks. kohta 4.4).

### Uudet primaarikasvaimet

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

### Akuutti myeloinen leukemia

#### Multippeli myelooma

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

### Maksahäiriöt

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

### Rabdomyolyyysi

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

### Kilpirauhassairaudet

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

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

NHL-007-tutkimuksessa syöpöoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista raportoitiin 19:llä lenalidomidi/rituksimabiryhmän 146 potilaasta (13,0 %) ja yhdellä lumelääke/rituksimabiryhmän 148 potilaasta (0,7 %). Useimmat (18/19) lenalidomidi/rituksimabiryhmässä raportoiduista syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisistä pahenemisista ilmenivät kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana. Yhdellä lenalidomidi/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista esiintyi 3. asteen syöpöoireiden ja -löydösten tilapäinen pahenemistapaukset.

Lumelääke/rituksimabiryhmässä tällaisia tapahtumia ei esiintynyt. NHL-008-tutkimuksen 177:stä follikulaarista lymfoomaa sairastavasta potilaasta syöpöoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista esiintyi 7 potilaalla (4,0 %) (kolme raporttia koski 1. asteen tapahtumia, neljä raporttia 2. asteen tapahtumia ja yksi raportti vakavana pidettyä tapahtumaa). NHL-007-tutkimuksessa tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 2:lla lenalidomidi/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista (1,4 %) ja ei kenelläkään lumelääke/rituksimabiryhmän follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista. Kummallakaan näistä kahdesta potilaasta ei esiintynyt asteen 3 tai 4 tapahtumaa. NHL-008-tutkimuksessa tuumorilyysioireyhtymä todettiin 1:llä follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilaalla (0,6 %). Tämä ainoa tapahtuma luokiteltiin vakavaksi, 3. asteen haittavaikutukseksi. NHL-007-tutkimuksessa kenenkään potilaan ei ollut tarpeen lopettaa lenalidomidi/rituksimabihoitoa syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen tai tuumorilyysioireyhtymän vuoksi.

### Maha-suolikanavan häiriöt

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX04

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Lenalidomidin ja rituksimabin yhdistelmä lisää follikulaarisessa lymfoomassa vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) ja suoraa kasvaimen apoptoosia. Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluvat lisäksi muun muassa antiangiogeeniset ja proerytropoieettiset ominaisuudet. Lenalidomidi estää angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion sekä mikrosuonten muodostumisen, parantaa hematopoeettisten kantasolujen (CD34+) aikaansaamaa sikiön hemoglobiinituotantoa ja estää monosyyttejä tuottamasta proinflammatorisia sytokiineja (esim. TNF- $\alpha$  ja IL-6).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

#### Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma

#### Ylläpitohoito lenalidomidilla potilailla, joille on tehty autologinen kantasolusiirto

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

#### *CALGB 100104*

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli 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 229 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 6 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

**Taulukko 5: Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista**

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

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

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>b</sup> Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtävien malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu hoitoryhmien välisten erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

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

<sup>f</sup> Kaikkien eloon jääneiden tutkimushenkilöiden seurannan mediaani autologisen kantasolusiirron jälkeen.

**Tiedonkeruun katkaisupisteet:** 17.12.2009 ja 1.2.2016

IFM 2005-02

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

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

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

PFS-tulokset sokkoutuksen purkamisen aikaan, ennalta suunnitellun välianalyysin jälkeen käyttäen tietojenkeruun katkaisupistettä 7.7.2010 (31,4 kuukauden seuranta) osoittivat sairauden etenemisen tai kuoleman riskin pienentyneen 48 % lenalidomidiryhmän hyväksi (HR=0,52; 95 % CI 0,41, 0,66;  $p < 0,001$ ). 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 seurantaa) osoittaa edelleen etua PFS:n osalta: HR = 0,57 (95 % CI 0,47, 0,68;  $p < 0,001$ ). Kokonais-PFS:n mediaani oli 44,4 kuukautta (39,6, 52,0) lenalidomidiryhmässä vs. 23,8 kuukautta (95 % CI 21,2, 27,3) lumelääkeryhmässä. PFS2:lle havaittu HR oli 0,80 (95 % CI 0,66, 0,98;  $p = 0,026$ ) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Kokonais-PFS2:n mediaani oli 69,9 kuukautta (95 % CI 58,1, 80,0) lenalidomidiryhmässä vs. 58,4 kuukautta (95 % CI 51,1, 65,0) lumelääkeryhmässä. Havaittu HR yleiselle eloonjäämiselle (OS) oli 0,90 (95 % CI 0,72, 1,13;  $p = 0,355$ ) lenalidomidiryhmässä vs. lumelääkeryhmässä. Yleisen eloonjäämisen mediaani oli 105,9 kuukautta (95 % CI 88,8, –) lenalidomidiryhmässä vs. 88,1 kuukautta (95 % CI 80,7, 108,4) lumelääkeryhmässä.

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

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

Lenalidomidi, bortetsomibi ja deksametasoni (RVd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1–14, bortetsomibia 1,3 mg/m<sup>2</sup> laskimoon toistuvien 21 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1, 4, 8 ja 11 ja deksametasonia 20 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12. 21 vuorokauden hoitosykliä annettiin enintään kahdeksan (24 viikkoa). Lenalidomidi ja deksametasoni (Rd) -ryhmän potilaat saivat lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitosykliä annettiin enintään kuusi

(24 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka.

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

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

Tutkimuksen tulokset (tiedonkeruun katkaisupiste 1.12.2016, kaikkien eloon jääneiden potilaiden seuranta-ajan mediaani 69,0 kuukautta) on esitetty taulukossa 6. Etu RVd-hoidon hyväksi todettiin riippumatta kantasolusiirtoon soveltuvuudesta.

**Taulukko 6. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista**

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

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

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>b</sup> Mediaanin kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu osittamattomaan Coxin verrannollisten riskiteheyksien malliin, jonka avulla verrattiin hoitoryhmiin (RVd:Rd) liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu osittamattomaan log-rank-testiin.

<sup>e</sup> Seuranta-ajan mediaani laskettiin satunnaistamispäivämäärästä. Tiedonkeruun katkaisupiste: 1.12.2016.

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

#### Lenalidomidi yhdistelmänä deksametasonin kanssa potilailla, jotka eivät sovellu kantasolusiirtoon

Lenalidomidin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa, kolmen ryhmän monikeskustutkimuksessa (MM-020) potilailla, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita tai jos he olivat iältään tätä nuorempia, he eivät olleet soveltuneet kantasolusiirtoon siksi, että he kieltäytyivät kantasolusiirrosta tai kantasolusiirto ei ole potilaalle saatavissa kustannusten tai jonkin muun syyn vuoksi. Tutkimuksessa (MM-020) lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (Rd), jota annettiin 2 eripituisena jaksena (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 ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  vuotta), ISS-vaiheen (ISS-vaiheet I ja II vs. ISS-vaihe III) ja maan mukaan.

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

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 7:

**Taulukko 7. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>Tutkijan arvioima PFS – (kuukautta)</b>			
PFS-ajan mediaani <sup>a</sup> , kuukautta (95 % CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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		
<b>PFS2<sup>e</sup> – (kuukautta)</b>			
PFS2-ajan mediaani <sup>a</sup> , kuukautta (95 % CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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		
<b>Yleinen eloonjääminen (kuukautta)</b>			
OS-ajan mediaani <sup>a</sup> , kuukautta (95 % CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>			
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 <sup>f</sup> (pienin, suurin): kaikki potilaat	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Myeloomavaste<sup>g</sup> n (%)</b>			
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)
<b>Vasteen kesto – (kuukautta)<sup>h</sup></b>			
Mediaani <sup>a</sup> (95 % CI) <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>b</sup> Mediaanin 95 %:n luottamusväli.

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyksiens malliin, jonka avulla verrattiin määritettyihin hoitoryhmiin liittyneitä riskifunktioita.

<sup>d</sup> P-arvo perustuu hoitoryhmien välisen erojen Kaplan-Meierin käyrän osittamattomaan log-rank-testiin.

<sup>e</sup> Eksploraatiivinen päätetapahtuma (PFS2)

<sup>f</sup> Mediaani on yksiulotteinen tunnusluku, jota ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

<sup>g</sup> Paras vastearvio tutkimuksen hoitovaiheen aikana (vastekategorioiden määrittäykset), Tietojen katkaisupiste = 24.5.2013.

<sup>h</sup> tiedonkeruun katkaisupiste 24.5.2013

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

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

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

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

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

**Taulukko 8. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	<b>MPR+R N = 152</b>	<b>MPR+p N = 153</b>	<b>MPp+p N = 154</b>
<b>Tutkijan arvioima PFS (kuukautta)</b>			
PFS-ajan mediaani <sup>a</sup> , kuukautta [95 % CI]	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 [13,2; 15,7]	13,1 [12,0; 14,8]
HR [95 % CI], p-arvo			

MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>PFS2 – (kuukautta)</b>			
PFS2-ajan mediaani <sup>a</sup> , 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		
<b>Yleinen eloonjääminen (kuukautta)</b>			
OS-ajan mediaani, kuukautta <sup>a</sup> (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI], p-arvo			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seuranta (kuukautta)			
Mediaani (pienin, suurin): kaikki potilaat	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Paras tutkijoiden arvioima myelooman vasteluku n (%)</b>			
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)
<b>Tutkijan arvioima vasteen kesto (CR+PR) (kuukautta)</b>			
Mediaani <sup>a</sup> (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*).

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

<sup>a</sup>PFS2 (eksploraatiivinen 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 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään.

Lenalidomidia/normaaliannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 25 mg lenalidomidia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten 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 mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 sekä 40 mg deksametasonia vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten 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.

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

*Multipple myelooma, johon on annettu vähintään yhtä aiempaa hoitoa*

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke- ja rinnakkaisryhmäkontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MM-009 ja MM-010), joissa tutkittiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää pelkkään deksametasonihoitoon verrattuna aiemmin hoitoa saaneilla multipplea 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 merkitsevästi parempi ( $p < 0,00001$ ) kuin pelkkä deksametasoni. Myös täydellinen vasteluku ja yleinen vasteluku olivat kummankin tutkimuksen len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suuremmat kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Näiden analyysien tulokset johtivat tämän jälkeen kummankin tutkimuksen sokkoutuksen purkamiseen, jotta lumelääke/deks-ryhmän potilailla oli mahdollisuus saada hoitoa len/deks-yhdistelmällä.

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

Tässä laajennetussa yhdistetyssä seuranta-analyysissä len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (N = 353) taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 60,1 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 44,3, 73,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmää saaneilla potilailla (N = 351) 20,1 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 17,7, 20,3). Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani oli len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 48,1 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 36,4, 62,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla 20,0 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 16,1, 20,1). Hoidon keston mediaani oli 44,0 viikkoa (minimi 0,1, maksimi 254,9) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla ja 23,1 viikkoa (minimi 0,3, maksimi 238,1) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla. Täydellinen vasteluku (complete response, CR),

osittainen vasteluku (partial response, PR) ja yleinen vasteluku (CR+PR) pysyvät kummassakin tutkimuksessa len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suurempina kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Yleinen mediaani eloonjäämisluku on yhdistettyjen tutkimusten laajennetussa seuranta-analyysissä 164,3 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 145,1, 192,6) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 113,1, 161,7) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Siitä huolimatta, että 170 potilasta 351:stä lumelääke/deks-yhdistelmää saamaan satunnaistetuista potilaista sai lenalidomidia taudin etenemisen jälkeen tai tutkimusten sokkoutuksen purkamisen jälkeen, yleisen eloonjäämisluvun yhdistetty analyysi osoitti eloonjäämisen olleen len/deks-yhdistelmähoidossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (suhteellinen riski = 0,833, 95 %:n luottamusväli = [0,687, 1,009], p = 0,045).

**Taulukko 9. 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)	
<b>Aika taudin alkuun</b>			<b>Suhteellinen riski [95 %:n luottamusväli], p-arvo<sup>a</sup></b>
Aika taudin etenemiseen Mediaani [luottamusväli 95 %], viikkoa	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Elinaika ilman taudin etenemistä Mediaani [luottamusväli 95 %], viikkoa	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Yleinen eloonjääminen Mediaani [luottamusväli 95 %], viikkoa Yhden vuoden yleinen eloonjäämisluku	164,3 [145,1; 192,6]  82 %	136,4 [113,1; 161,7]  75 %	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
<b>Vaste</b>			<b>Vetosuhde [95 %:n luottamusväli], p-arvo<sup>b</sup></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

<sup>a</sup> Kaksisuuntainen log rank -testi vertaamalla eloonjääntilukuja hoitoryhmien välillä.

<sup>b</sup> Kaksisuuntainen jatkuvuuskorjattu khiin neliö -testi.

### Folikulaarinen lymfooma

#### AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

Lenalidomidia annettiin 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 21 ensimmäisen vuorokauden ajan 12 hoitosyklin ajan tai kunnes liiallista toksisuutta ilmeni. Rituksimabia annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) sekä 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien 2–5 vuorokautena 1. Kaikki

rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat samankaltaisia kummassakin hoitoryhmässä.

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

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

Koko potilasjoukkoa (sekä folikulaarinen lymfooma että marginaalivyöhykkeen lymfooma) koskevat tulokset osoittivat tutkimuksen saavuttaneen ensisijaista päätetapahtumaa eli elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS) koskevan tavoitteensa mediaanikestoltaan 28,3 kuukauden seurannan jälkeen (riskisuhde 0,45 [95 %:n luottamusväli 0,33, 0,61], p-arvo < 0,0001). Folikulaarista lymfoomaa sairastavien potilasjoukkoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 10.

**Taulukko 10: Yhteenveto tehoa koskevista tiedoista folikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla - tutkimus CC-5013-NHL-007**

	Folikulaarinen lymfooma (N = 295)	
	Lenalidomidi ja rituksimabi (N = 147)	Lumelääke ja rituksimabi (N = 148)
<b>Elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) (EMA:n sensurointisäännöt)</b>		
PFS-ajan mediaani <sup>a</sup> (95 %:n luottamusväli) (kuukautta)	39,4 (25,1, ei arvioitavissa)	13,8 (11,2, 16,0)
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,40 (0,29, 0,55) <sup>b</sup>	
p-arvo	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Objektiivinen vaste<sup>d</sup> (CR +PR), n (%)</b> (IRC, 2007 IWG-vastekriteerit) 95 %:n luottamusväli <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
<b>Täydellinen vaste<sup>d</sup>, n (%)</b> (IRC, 2007 IWG-vastekriteerit) 95 %:n luottamusväli <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
<b>Vasteen kesto<sup>d</sup> (mediaani) (kuukautta)</b> 95 %:n luottamusväli <sup>a</sup>	36,6 (24,9, ei arvioitavissa)	15,5 (11,2, 25,0)
<b>Yleinen eloonjääminen<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
Yleinen elossaolo-osuus 2 vuoden kohdalla	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)

%		
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,45 (0,22, 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Seuranta</b>		
Seuranta-ajan mediaanikesto (min., maks.) (kuukautta)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

<sup>a</sup> Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

<sup>b</sup> Riskisuhde ja sen luottamusväli perustuvat osittamattomaan Coxin verrannollisten riskiteheyksien malliin.

<sup>c</sup> P-arvo perustuu log-rank-testiin.

<sup>d</sup> Toissijaiset ja eksploraatiiviset päätetapahtumat eivät ole  $\alpha$ -kontrolloituja

<sup>e</sup> Mediaanikestoltaan 28,6 kuukauden seuranta-ajan jälkeen 11 potilasta R<sup>2</sup>-ryhmässä ja 24 potilasta verrokkiryhmässä oli kuollut.

<sup>f</sup> Tarkka luottamusväli binomijakaumalle.

### Folikulaarinen lymfooma rituksimabiin reagoimattomilla potilailla

#### MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

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

Induktiohoitojaksossa lenalidomidia annettiin 20 mg toistuvien 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21 enintään 12 hoitosyklin ajan tai kunnes liiallista toksisuutta ilmeni, potilas perui suostumuksensa tai tauti eteni. Rituksimabia annettiin 375 mg/m<sup>2</sup> viikoittain ensimmäisen hoitosyklin ajan (vuorokausina 1, 8, 15 ja 22) ja sen jälkeen joka toisen 28 vuorokauden mittaisen hoitosyklin vuorokautena 1 (hoitosyklit 3, 5, 7, 9 ja 11) enintään 12 hoitosyklin ajan. Kaikki rituksimabiannokset laskettiin potilaan todellisen painon avulla määritetyn kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

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

#### **Taulukko 11: Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista (induktiohoitojakso) - tutkimus CC-5013-NHL-008**

	Kaikki tutkittavat			Folikulaarista lymfoomaa sairastavat tutkittavat		
	Yhteensä N = 187 <sup>a</sup>	Refraktorisuus rituksimabille: Kyllä N = 77	Refraktorisuus rituksimabille: Ei N = 110	Yhteensä N = 148	Refraktorisuus rituksimabille: Kyllä N = 60	Refraktorisuus rituksimabille: Ei N = 88
Kokonaisvasteluku (CR + CRu + PR), n (%)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)

Täydellinen vasteluku (CR + CRu), n (%)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Vasteen saavuttaneet	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR) <sup>b</sup> oli $\geq$ 6 kuukautta (95 % CI) <sup>c</sup>	93,0 (85,1, 96,8)	90,4 (73,0, 96,8)	94,5 (83,9, 98,2)	94,3 (85,5, 97,9)	96,0 (74,8, 99,4)	93,5 (81,0, 97,9)
% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR) <sup>b</sup> oli $\geq$ 12 kuukautta (95 % CI) <sup>c</sup>	79,1 (67,4, 87,0)	73,3 (51,2, 86,6)	82,4 (67,5, 90,9)	79,5 (65,5, 88,3)	73,9 (43,0, 89,8)	81,7 (64,8, 91,0)

CI = luottamusväli

<sup>a</sup> Ensisijainen analysoitava potilasjoukko tässä tutkimuksessa oli ne potilaat, joilla induktiohoidon teho oli arvioitavissa (IEE-potilasjoukko).

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

<sup>c</sup> Tilastotiedot perustuvat Kaplan-Meierin menetelmään. 95 %:n luottamusväli perustuu Greenwoodin kaavaan.

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

## Pediatriset potilaat

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Lenalidomidi sisältää asymmetrisen hiiliatomin, minkä vuoksi se voi esiintyä optisesti aktiivisina muotoina S(-) ja R(+). Lenalidomidi 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 kumulointumista. 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 multippelia 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 % multippelia 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 metaboloidu sytokromi P450 -entsyymien välityksellä, mikä viittaa siihen, että lenalidomidin antaminen sytokromi P450 -entsyymejä estävien lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti johda ihmisellä lääkevalmisteiden metabolisiin yhteisvaikutuksiin. Tutkimukset *in vitro* osoittavat, ettei lenalidomidi estä entsyymejä CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A tai UGT1A1. Lenalidomidista ei näin ollen todennäköisesti aiheudu kliinisesti oleellisia lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa.

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

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

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

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

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

## Iäkkäät potilaat

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

## Munuaisten vajaatoiminta

Lenalidomidin farmakokinetiikkaa tutkittiin muusta kuin syöpäsairaudesta johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Munuaisten toiminnan luokitteluun käytettiin tässä tutkimuksessa kahta menetelmää: 24 tunnin aikana mitattu virtsan kreatiniinipuhdistuma ja kreatiniinipuhdistuman arvioiminen Cockcroft-Gaultin kaavaa käyttäen. Tulokset osoittavat, että



munuaistoiminnan heiketessä (< 50 ml/min) lenalidomidin kokonaispuhdistuma pienenee samassa suhteessa ja johtaa AUC-arvon suurenemiseen. AUC suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4-kertaiseksi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkimuspotilailla 5-kertaiseksi verrattuna niiden tutkimuspotilaiden ryhmään, jossa munuaisten toiminta oli normaali tai esiintyi lievää munuaisten vajaatoimintaa. Lenalidomidin puoliintumisaika pidentyi noin 3,5 tunnista henkilöillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min, yli 9 tuntiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt arvoon < 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan muuttanut lenalidomidin oraalista imeytymistä. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli samankaltainen terveillä koehenkilöillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöstä 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). Analyyisit 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 analyytit 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 jyrksijöillä > 2000 mg/kg/vrk. Rotille toistuvasti suun kautta annettuna 75, 150 ja 300 mg/kg/vrk enintään 26 viikon ajan johti hoitoon liittyvän munuaisaltaan mineralisaation korjautuvaan lisääntymiseen kaikkien kolmen annoksen yhteydessä, merkittävimmin naarailta. Suurimman haitattoman annoksen (no observed adverse effect level, NOAEL) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta annettuna 4 ja 6 mg/kg/vrk enintään 20 viikon ajan sai aikaan kuolleisuutta ja merkittävää toksisuutta (huomattava painon lasku, veren puna- ja valkosolujen sekä trombosyyttien väheneminen, monielinverenvuoto, maha-suolikanavan tulehdus sekä imukudos- ja luuydinatrofia). Apinoille toistuvasti suun kautta annettu 1 ja 2 mg/kg/vrk enintään yhden vuoden ajan aiheutti korjautuvia muutoksia luuytimen soluihin, myeloidisten/erytroidisten solujen suhteen vähäistä pienenemistä ja kateenkorvan surkastumista. Lievää veren valkosolumäärän suppressiota havaittiin annoksella 1 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurin piirtein samaa annosta ihmisellä perustuen AUC-vertailuihin.

Mutageenisuustutkimuksissa *in vitro* (bakteerimutaatio, ihmisen lymfosyytit, hiiren lymfooma, Syyrian hamsterin alkion solutransformaatio) ja *in vivo* (rotan mikrotuma) ei todettu lääkkeeseen

liittyviä vaikutuksia geeni- eikä kromosomitasolla. Lenalidomidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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

Mannitoli (E421)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Viinihappo (E334)  
Glyserolidibehenaatti

#### Kapselin kuori

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi  
Karrageeni (E407)  
Kaliumkloridi (E508)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Indigokarmiini (E132)  
Painoväri:  
- shellakka (E904)  
- musta rautaoksidi (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi  
Karrageeni (E407)  
Kaliumkloridi (E508)  
Titaanidioksidi (E171)  
Indigokarmiini (E132)  
Painoväri:  
- shellakka (E904)  
- musta rautaoksidi (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi  
Karrageeni (E407)  
Kaliumkloridi (E508)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Painoväri:  
- shellakka (E904)  
- povidoni  
- titaanidioksidi (E171)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

Painoväri:

- shellakka (E904)

- povidoni

- titaanidioksidi (E171)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

Painoväri:

- shellakka (E904)

- musta rautaoksidi (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Indigokarmiini (E132)

Painoväri:

- shellakka (E904)

- musta rautaoksidi (E172)

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit*

Hypromelloosi

Karrageeni (E407)

Kaliumkloridi (E508)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Painoväri:

- shellakka (E904)

- povidoni

- titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Vetämällä avattava yksittäispakattu läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalenteripakkaus: 7 x 1 tai 21 x 1 kovaa kapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

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

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

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

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit*

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/001

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/002

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit*

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/003

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/004

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit*

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/005

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/006

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit*

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/007

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/008

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit*

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/009

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/010

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit*  
7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/011  
21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/012

*Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit*  
7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/013  
21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/014

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2021

## **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)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

KRKA – FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Kroatia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Saksa

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin 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 (ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen sopimuksen mukaan) kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, jotka aikovat määrätä (tai antaa) Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta, lähetetään lääkäreille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavat tiedot:
    - koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille
    - koulutusesitteet potilaille
    - potilaskortit
    - valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällyserkinnät.
2. Myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa raskaudenehkäisyohjelma kussakin jäsenmaassa. Raskaudenehkäisyohjelman yksityiskohdat tulee sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja ne tulee käynnistää ennen tuotteen markkinoille tuloa.
3. Myyntiluvan haltijan on sovittava lääkäreille tarkoitettujen tietopaketin sisältö ja lopullinen teksti 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 tarkoitettujen koulutuspakkausten tulee sisältää seuraavat elementit:

- lyhyt yhteenvedo lenalidomidista ja sen virallisesti hyväksytystä käyttöaiheesta
- annostus
- määrätyn hoidon enimmäiskesto
  - 4 viikkoa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
  - 12 viikkoa miehille sekä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- sikiöaltistumisen välttämisen tarve lenalidomidin eläimille aiheuttaman teratogeenisyyden vuoksi ja lenalidomidin ihmisille odotettavasti aiheuttaman teratogeenisen vaikutuksen vuoksi
- ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille ja hoitajille liittyen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen läpipainolevyjen ja kapselien käsittelyyn
- terveydenhuollon ammattilaisten velvoitteet Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen määräyksen osalta
  - tarve tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
  - potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen turvallisen käytön takaamiseksi
  - tarve tarjota potilaille asianmukainen potilaan koulutusesite ja potilaskortti.
- kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto
  - käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
  - annettavan Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset sopimukset tarvittaessa
  - kuvaus syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen (tumour flare -reaktion) riskistä
  - uuden primaarikasvaimen (SPM) riskin kuvaus.
- raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
  - yksityiskohtaiset ohjeet raskaudenehkäisyohjelman toteuttamiseen
  - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, jotka lääkärin tulee suorittaa epävarmassa tilanteessa.
- turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
  - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
  - raskaudenehkäisyohjelman kuvaus



- riittävän ehkäisyn tarve (vaikka naisella olisi ollut amenorrea) ja riittävän ehkäisyn määritelmä
- raskaustestien suorittamisohjelma
  - neuvonta sopivista testeistä
  - ennen hoidon aloittamista
  - hoidon aikana ehkäisymenetelmään perustuen
  - hoidon päätyttyä
- Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen käytön keskeyttämistarve, mikäli on aihetta epäillä raskautta
- tarve ilmoittaa välittömästi lääkärille, mikäli raskautta on aihetta epäillä
- turvallisuustiedot miehille
  - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
  - tarve käyttää kondomia, mikäli sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
    - Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon aikana
    - vähintään 7 vuorokauden ajan viimeisen annoksen jälkeen
  - välitön ilmoitusvelvollisuus hoitavalle lääkärille, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen käytön aikana tai pian Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
  - ohje keskeyttää Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen käyttö, mikäli on aihetta epäillä raskautta naispotilailla
  - 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 hoitoa aloitettaessa asianmukaista neuvontaa hoidosta, ehkäisymenetelmistä ja raskaudenehkäisystä, sukupuolensa sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
- haittavaikutusten raportointilomake

### 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
- potilaskortin ja sen välttämättömyyden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- lenalidomidin käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- annettavan Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityissopimukset
- potilas ei saa antaa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (annon keskeytykset mukaan lukien), eikä vähintään 7 vuorokauteen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon päättymisen jälkeen
- 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 vähintään neljän viikon välein lukuun ottamatta tapauksia, joissa munanjohdinsterilisaatio on varmistettu
- hoidon päätyttyä
- Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen käytön välitön keskeyttämistarve, mikäli on aihetta epäillä raskautta
- tarve ottaa välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli on aihetta epäillä raskautta

#### Esite miespotilaille

- sikiöaltistumisen välttämisen tarve
- tarve käyttää kondomia, mikäli sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomialla)
  - Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon aikana
  - vähintään 7 vuorokauden ajan viimeisen annoksen jälkeen
- potilaan on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärilleen, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi
- potilas ei saa luovuttaa siittiöitä tai spermaa hoidon aikana (annon keskeytykset mukaan lukien), eikä vähintään 7 vuorokauteen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon päättymisen jälkeen

#### 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**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/001

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/003

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 5 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 7,5 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/005

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/007

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 10 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 15 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/009

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 15 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/011

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/012

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 20 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit

lenalidomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste 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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

7 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/013

21 x 1 kapseli, kova: EU/1/20/1520/014

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

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 Krka d.d. Novo mesto 25 mg kapselit

lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

KRKA

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

1. Taita ja irrota
2. Repäise

Ma  
Ti  
Ke  
To  
Pe  
La  
Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit**  
**Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit**  
lenalidomidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta
3. Miten Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto on**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto sisältää vaikuttavana aineena lenalidomidia. Tämä lääke kuuluu lääkeryhmään, joka vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan.

#### **Mihin Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- multippeli myelooma
- follikulaarinen lymfooma

#### **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.

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

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

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään yksinään ylläpitohoitona, kun luuydinsiirrosta on kulunut riittävän pitkä toipumisaika.

#### **Potilaat, joilla on äskettäin todettu multippeli myelooma ja joille ei voida tehdä luuydinsiirtoa**

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, joita voivat olla:

- bortetsomibiksi kutsuttu solunsalpaaja

- deksametasoniksi kutsuttu tulehduslääke
- melfalaaniksi kutsuttu solunsalpaaja
- prednisoniksi kutsuttu immuunivastetta lamaava lääke.

Näitä muita lääkkeitä otetaan hoidon alussa, minkä jälkeen jatketaan pelkästään Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen ottamista.

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

Multipplelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan yhdessä deksametasoniksi kutsutun tulehduslääkkeen kanssa.

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

**Follikulaarinen lymfooma (FL)**

Follikulaarinen lymfooma on hitaasti kasvava syöpä, joka kohdistuu B-lymfosyytteihin. B-lymfosyytit ovat valkosolujen tyyppi, joka auttaa elimistöä torjumaan infektioita. Follikulaarisessa lymfoomassa B-lymfosyytejä voi kerääntyä liikaa vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin ja pernaan.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään yhdessä rituksimabi-nimisen lääkkeen kanssa sellaisille aikuisille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan.

**Miten Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto vaikuttaa**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 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 Krka d.d. Novo mesto -valmistetta**

**Lue kaikkien Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen kanssa yhdessä otettavien lääkevalmisteiden pakkausselosteet ennen kuin Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoito aloitetaan.**

**Älä ota Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta**

- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, sillä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen 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, lääkäri 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 lääkärin puoleen.

Jos jokin näistä koskee sinua, älä ota Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta. Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

**Varoitukset ja varotoimet**

**Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta, jos:**

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

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

Kerro lääkärille tai hoitajalle heti, jos hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee jotakin seuraavista:

- näön hämärtymistä, näönmenetystä tai kahtena näkemistä, puhevaikeuksia, heikkoutta käsivarressa tai jalassa, muutoksia kävelytavassa tai tasapaino-ongelmia, jatkuvaa puutumista, tuntoaistin heikkenemistä tai häviämistä, muistinmenetystä tai sekavuutta. Nämä kaikki voivat olla oireita vakavasta ja mahdollisesti kuolemaan johtavasta aivosairaudesta, jonka nimi on progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Jos sinulla on ollut näitä oireita ennen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoitoa, kerro lääkärille, jos näissä oireissa tapahtuu muutoksia.
- hengenahdistusta, väsymystä, huimausta, rintakipua, nopeampaa sydämensykyä tai jalkojen tai nilkkojen turvotusta. Nämä voivat olla oireita vakavasta sairaudesta, jota kutsutaan keuhkoverenpainetaudiksi (ks. kohta 4).

### **Kokeet ja tarkastukset**

Sinulta otetaan verikokeita säännöllisesti ennen Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoitoa ja sen aikana. Syy tähän on, että Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto saattaa aiheuttaa infektoita ehkäisevien (veren valkosolujen) ja verenhiyytymistä edistävien verisolujen (verihiutaleiden) määrän vähenemistä. Lääkäri pyytää sinua käymään verikokeissa

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

Sinun tilaasi saatetaan arvioida kardiopulmonaalisten ongelmien merkkien esiintymisen suhteen ennen lenalidomidihoidoa ja sen aikana.

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta ottavat potilaat, joilla on follikulaarinen lymfooma (FL)

Lääkäri pyytää sinua käymään verikokeissa

- ennen hoitoa
- joka viikko hoidon kolmen ensimmäisen viikon (yhden hoitosyklin) ajan
- tämän jälkeen kahden viikon välein hoitosykleissä 2–4 (katso lisätietoja kohdasta 3 ”Hoitosykli”)
- tämän jälkeen jokaisen hoitosyklin alussa ja vähintään kerran kuussa.

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

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

Lääkäri voi muuttaa saamaasi Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -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 vähintään 7 vuorokauteen hoidon päätyttyä.

### **Lapset ja nuoret**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta 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 Krka d.d. Novo mesto**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen 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.

### **Raskaus, imetys ja ehkäisy: tietoa naisille ja miehille**

#### **Raskaus**

##### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käyttävät naiset

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

##### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käyttävät miehet

- Jos kumppanillasi todetaan raskaus ottaessasi Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta, sinun tulee kertoa siitä välittömästi lääkärille. On suositeltavaa, että kumppanisi hakeutuu lääkärin hoitoon.
- Sinun on myös käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta ”Ehkäisy”).

#### **Imetys**

Älä imetä käyttäessäsi Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta, sillä ei tiedetä, siirtyykö Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto äidinmaitoon.

#### **Ehkäisy**

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käyttävät naiset

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

Jos voit tulla raskaaksi,

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

JA

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

### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käyttävät miehet

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto erittyy ihmisen siemennesteeseen. Jos naispuolinen kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä hän käytä tehokasta ehkäisymenetelmää, sinun on käytettävä hoidon aikana ja vähintään 7 vuorokauden 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 Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen ottamisen jälkeen.

## **3. Miten Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta multippelin myelooman tai follikulaarisen lymfooman (FL) hoidosta.

- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille ei voida tehdä luuydinsiirtoa, Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 1, ”Mihin Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto- valmistetta käytetään”)
- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille on tehty luuydinsiirto, Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään yksinään.
- Hoidettaessa follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita, Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta käytetään yhdessä rituksimabi-nimisen lääkkeen kanssa.

Ota Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos otat Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, katso lisätietoja näiden lääkkeiden käytöstä ja vaikutuksista niiden pakkausselosteista.

### **Hoitosykli**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan kolmen viikon (21 vuorokauden) mittaisten jaksojen tiettyinä päivinä.

- Jokaista 21 päivän jaksoa kutsutaan hoitosykliksi
- Hoitosyklin päivästä riippuen otetaan yhtä tai useampaa lääkettä tai ei mitään lääkettä
- 21 päivän hoitosyklin päätyttyä aloitetaan uusi 21 päivän sykli.

TAI

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan neljän viikon (28 vuorokauden) mittaisten jaksojen tiettyinä päivinä.

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

## **Kuinka paljon Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan**

Ennen kuin aloitat hoidon lääkäri kertoo sinulle:

- kuinka paljon Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta sinun pitää ottaa
- kuinka paljon Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen kanssa yhdistelmänä otettavia lääkkeitä sinun pitää ottaa, jos ollenkaan
- minä hoitosyklin päivinä sinun pitää ottaa mitään lääkettä.

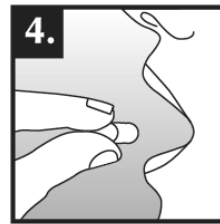
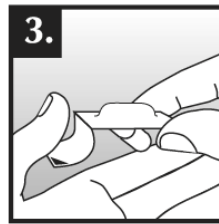
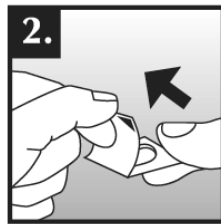
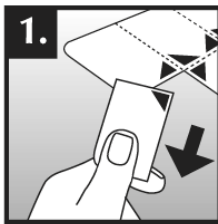
#### **Miten ja milloin Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta otetaan**

- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Älä riko, avaa tai pureskele kapseleita. Jos rikkinäisestä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -kapselista joutuu jauhetta iholle, pese iho välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Terveystieteiden ammattilaisten, huoltajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai kapseleita. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kätet on sen jälkeen pestävä huolellisesti vedellä ja saippualla. Naisten, jotka ovat raskaana tai epäilevät olevansa raskaana, ei pidä käsitellä läpipainolevyjä tai kapseleita.
- Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Ota Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto hoito-ohjelman mukaisina päivinä suurin piirtein samaan aikaan päivästä.

#### **Lääkkeen ottaminen**

Kapselin poistamiseksi läpipainopakkauksesta:

1. Pidä kiinni läpipainolevyn kulmasta ja irrota yksi kapselilokero varovasti levystä repäisylinjaa myöten.
2. Nosta folion reunaa ja vedä se auki.
3. Pudota kapseli ulos foliosta kädellesi.
4. Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.



#### **Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon kesto**

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto otetaan hoitosykleissä, ja yksi hoitosykli on 21 tai 28 vuorokauden mittainen (ks. edellä ”Hoitosykli”). Jatka hoitosyklejä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

#### **Jos otat enemmän Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -kapseleita enemmän kuin sinulle on määrätty, kerro siitä välittömästi lääkärille.

#### **Jos unohdat ottaa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta**

Jos unohdat ottaa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -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.

**Lopeta Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmisteen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkäriin, jos havaitset mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita pikaista lääkärinhoitoa:**

- nokkosihottuma, ihottuma, silmien, suun tai kasvojen turvotus, hengitysvaikeudet tai kutina, jotka voivat olla angioödeemaksi ja anafylaktiseksi reaktioksi kutsuttujen vakavien allergisten reaktioiden oireita
- vakava allerginen reaktio, joka saattaa alkaa ihottumana yhdellä alueella mutta levitä aiheuttaen ihon menetyksen laajalla alueella koko kehoa (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja/tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- 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 tai lääkeyliherkkysoireyhtymä). Ks. myös kohta 2.

**Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

- kuumetta, vilunväristyksiä, kurkkukipua, yskää, suun haavaumia tai muita infektion – mukaan lukien verenmyrkytyksen (sepsis) – oireita
- verenvuotoa tai mustelmia, vaikkeet ole loukannut itseäsi
- rintakipua tai jalkakipua
- hengenahdistusta
- luukipua, lihasteikkoutta, sekavuutta tai väsymystä, jotka saattavat johtua korkeasta veren kalsiumpitoisuudesta.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto saattaa vähentää infektioita ehkäisevien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymistä edistävien verisolujen (verihiihtaleiden) määrää, mikä voi aiheuttaa verenvuotohäiriöitä, esim. nenäverenvuotoa ja mustelmia.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto voi myös aiheuttaa laskimoiden verihyytymien (tromboosien) muodostumista.

**Muut haittavaikutukset**

On tärkeää huomata, että pienelle joukolle potilaista voi kehittyä jokin toisentyyppinen syöpä ja että tämä riski saattaa Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärin tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta.

**Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):**

- veren punasolujen määrän väheneminen, mikä voi aiheuttaa väsymykseen ja heikotukseen johtavaa anemiaa
- ihottumat, kutina
- lihaskrampit, lihasteikkous, lihaskipu ja -säryt, luukipu, nivelkipu, selkäkipu, raajakipu
- yleistynyt turvotus, mukaan lukien käsivarsien ja jalkojen turvotus
- voimattomuus, väsymys
- kuume ja influenssan kaltaiset oireet, mukaan lukien kuume, lihassärky, päänsärky, korvakipu, yskä ja vilunväristykset
- tunnottomuus, pistely tai polttava tunne iholla, kivut käsissä tai jaloissa, huimaus, vapina
- ruokahalun vähentyminen, makuaistin muutokset
- kivun lisääntyminen, kasvaimen koon suureneminen tai kasvainta ympäröivän punoituksen lisääntyminen
- painon lasku
- ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, närästys
- veren kaliumin tai kalsiumin ja/tai natriumin alhainen määrä
- kilpirauhasen vajaatoiminta

- säärikipu (joka voisi olla verisuonitukkeuman oire), rintakipu tai hengenahdistus (joka saattaa olla oire verenhytyymistä keuhkoissa eli keuhkoemboliasta)
- kaikenlaiset infektiot mukaan lukien nenän sivuonteloiden infektiot, keuhko- ja ylähengitystieinfektio
- hengenahdistus
- näön sumentuminen tai heikentyminen
- silmän samentuminen (kaihi)
- munuaisten toimintahäiriöt
- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
- maksan toimintakokeiden tulosten suureneminen
- veressä olevan proteiinin muutokset, jotka voivat aiheuttaa verisuonten turvotusta (vaskuliitti)
- veren sokeripitoisuuden suureneminen (diabetes)
- veren sokeripitoisuuden pieneneminen
- päänsärky
- nenäverenvuoto
- kuiva iho
- masentuneisuus, mielialan muutokset, univaikeudet
- yskä
- verenpaineen lasku
- yleinen huonovointisuus
- arka tulehtunut suu, suun kuivuus
- kuivuminen.

**Yleiset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- punasolujen tuhoutuminen (hemolyyttinen anemia)
- tiettytyypiset ihokasvaimet
- ikenien, mahan tai suoliston verenvuoto
- verenpaineen nousu, hidas, nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke
- punasolujen normaalissa ja epänormaalissa hajoamisessa vapautuvan aineen määrän lisääntyminen
- elimistön tulehdustilaan viittaavan proteiinin pitoisuuden suureneminen
- ihon tummuminen, ihonalaisesta verenvuodosta, yleensä mustelmasta, johtuva ihon värjäytyminen, verenpurkaumasta johtuva ihon turvotus, mustelma
- veren virtsahappopitoisuuden suureneminen
- iho-oireet, ihon punoitus, ihon halkeileminen, hilseily tai kuoriutumisen, nokkosihottuma
- kutina, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu
- nielemisvaikeudet, kurkkukipu, äänentuottovaikeudet tai äänimuutokset
- nenän vuotaminen
- tavallista huomattavasti suuremman tai pienemmän virtsamäärän erityis tai virtsanpidätyskyvyttömyys
- verivirtsaisuus
- hengenahdistus, erityisesti makuulla ollessa (joka saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oire)
- erektiovaikeudet
- aivohalvaus, pyörtyminen, kiertoaiheutus (sisäkorvan häiriö, joka aiheuttaa tunteen ympäristön pyörimisestä), väliaikainen tajunnan menetys
- rintakipu, joka säteilee käsivarsiin, kaulaan, leukaan, selkään tai mahaan, hikoilun ja hengästyneisyyden tunne, pahoinvointi tai oksentelu, jotka voivat olla sydänkohtauksen (sydäninfarktin) oireita
- lihasheikkous, voimattomuus
- niskakipu, rintakipu
- vilunväristykset
- nivelten turvotus
- sapen virtauksen hidastuminen tai estyminen maksasta
- veren fosfaatin tai magnesiumin alhainen määrä
- puhevaikeudet
- maksavaurio
- tasapainohäiriö, liikkumisvaikeudet

- kuurous, korvien soiminen (tinnitus)
- hermokipu, epämiellyttävät, poikkeavat tuntemukset etenkin kosketettaessa
- liiallinen raudan määrä elimistössä
- jano
- sekavuus
- hammassärky
- kaatuminen, joka voi aiheuttaa loukkaantumisen.

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- kallonsisäinen verenvuoto
- verenkiertohäiriöt
- näköaistin menetys
- sukupuoli-vietin (libidon) menetys
- suuren virtsamäärän erityys, johon liittyy luukipua ja heikkoutta, jotka saattavat olla munuaishäiriön (Fanconin oireyhtymän) oireita
- ihon, limakalvojen tai silmien keltainen pigmentaatio (keltaisuus), vaaleat ulosteet, tumma virtsa, ihon kutina, ihottuma, vatsakipu tai vatsan turvotus – nämä saattavat olla maksavaurion (maksan vajaatoiminnan) oireita
- mahakipu, turvotus tai ripuli, jotka voivat olla paksusuolen tulehduksen (koliitin tai umpisuolen tulehduksen) oireita
- munuaissoluvauriot (munuaistiehyeiden kuolio)
- ihon värimuutokset, herkistyminen auringonvalolle
- 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, kouristuskohtauksiin ja joskus kuolemaan.
- verenpaineen nousu keuhkoja syöttävien verisuonten sisällä (keuhkoverenpainetauti).

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden 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
- lihaskudoksen hajoamista (lihaskipua, -heikkoutta tai -turvotusta), josta voi aiheutua munuaisongelmia (rabdomyolyysi), on havaittu harvinaisina tapauksina, joista osa on ilmaantunut, kun Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -valmistetta on annettu yhdessä jonkin statiinin (veren kolesterolipitoisuutta pienentävän lääkkeen) kanssa
- pienten verisuonten tulehduksen aiheuttama ihosairaus, johon liittyy nivelkipua ja kuumetta (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- mahalaukun seinämän tai suolenseinämän rikkoutuminen. Tämä voi johtaa erittäin vakavaan infektiin. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy voimakasta vatsakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, verisiä ulosteita tai muutoksia suolen toiminnassa
- virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu (virusinfektio, joka aiheuttaa kivuliaan rakkulaisen ihottuman) ja hepatiitti B -infektion uusiutuminen (voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta, virtsan muuttumista tummanruskeaksi, oikeanpuoleista vatsakipua, kuumetta ja pahoinvointia tai oksentelua)
- kiinteän elinsiirteen (kuten munuaisen, sydämen) hyljintä.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 Krka d.d. Novo mesto -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto sisältää

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kova kapseli sisältää lenalidomidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa, 5 mg:aa, 7,5 mg:aa, 10 mg:aa, 15 mg:aa, 20 mg:aa tai 25 mg:aa lenalidomidia.
- Muut aineet kapselin sisällössä ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu maissitärkkelys, viinihappo (E334) ja glyserolidibehenaatti.
- Muut aineet kapselikuoressa ovat:  
Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), painoväri (shellakka [E904], musta rautaoksidi [E172]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), indigokarmiini (E132), painoväri (shellakka [E904], musta rautaoksidi [E172]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), painoväri (shellakka [E904], povidoni, titaanidioksidi [E171]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), painoväri (shellakka [E904], povidoni, titaanidioksidi [E171]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), painoväri (shellakka [E904], musta rautaoksidi [E172]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132), painoväri (shellakka [E904], musta rautaoksidi [E172]).

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit:  
hypromelloosi, karrageeni (E407), kaliumkloridi (E508), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), painoväri (shellakka [E904], musta rautaoksidi [E172]).

[E904], povidoni, titaanidioksidi [E171]).

### **Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot**

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on vihreä ja siihen on painettu mustalla merkintä 2.5.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 4, pituus 14 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 5 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on sininen, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 5.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 2, pituus 18 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 7.5.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 1, pituus 19 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 10 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 10.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 0, pituus 21 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 15 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 15.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 2, pituus 18 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 20 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on vihreä, kapselin runko on sininen ja siihen on painettu mustalla merkintä 20.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 1, pituus 19 ± 1 mm.

#### Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto 25 mg kovat kapselit (kapselit):

Kapselin kansi on ruskea, kapselin runko on ruskea ja siihen on painettu valkoisella merkintä 25.

Kapselin sisältö on valkoista tai kellertävänvalkoista tai ruskehtavanvalkoista jauhetta. Kovan kapselin koko: 0, pituus 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka d.d. Novo mesto -kapseleita on saatavana 7 x 1 tai 21 x 1 kovaa kapselia sisältävinä pakkauksina, joissa on vetämällä avattavia yksittäispakattuja läpipainopakauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

### **Valmistaja**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

KRKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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