

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.

Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat  
Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat  
Vihreä-valkoiset 14 mm:n kapselit (koko 4), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 2.5”.

Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat  
Valkoiset 18 mm:n kapselit (koko 2), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 5”.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat  
Vaaleanharmaa-valkoiset 18 mm:n kapselit (koko 2), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 7.5”.

Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat  
Vihreä-vaaleanharmaat 22 mm:n kapselit (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat  
Valkoiset 22 mm:n kapselit (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 15”.

#### Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat

Vihreä-valkoiset 22 mm:n kapselit (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 20”.

#### Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

Valkoiset 22 mm:n kapselit (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 25”.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

#### Multipple myelooma

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

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

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

#### Myelodysplastiset oireyhtymät

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

#### Manttelisolulymfooma

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

#### Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomide Mylan 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**

Lenalidomide Mylan -hoito tulee antaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kaikille alla kuvatuille käyttöaiheille:

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

#### Annostus

Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma

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

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

Suosittelun annos

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

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

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 siirteen 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  $< 50 \times 10^9/l$ .

Suositeltu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia 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 valmisteyhteenvedot.

Suositeltu 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 pienentämisvaiheet

	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 valmisteiden annoksia voidaan pienentää itsenäisesti

Trombosytopenia

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

Absoluuttinen neutrofiilimäärä - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositeltu 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

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositteltoimenpide <sup>a</sup>
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa
Tämän jälkeen aina, kun neutrofiilimäärä pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	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 granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan

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

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

Suositteltoimenpide

Suositteltoimenpide 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 hoitosyklien vuorokausina 1–21, taudin etenemiseen asti.

Annoksen pienentämismuutokset

	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 granulosityttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ja pidä lenalidomidiannos ennallaan

Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suositteltoimenpide
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 $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus –2 tai –3) 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 annostuksella –1 kerran vuorokaudessa

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositteltoimenpide <sup>a</sup>
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  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### Suositteltoimenpide

Suositteltoimenpide on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta jatkuvasti (28 vuorokauden mittaisen 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 pienentämiskäytännöt

	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	Suositteltoimenpide
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 $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla kerran vuorokaudessa

#### Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

Kun absoluuttinen neutrofiilimäärä	Suositteltoimenpide <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 luuydininfiltroitiosta  $< 30 \times 10^9/l$ .

### Suositeltu annos

Suositeltu 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 määräävien lääkärin on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan terveyden ja sairauden tila huomioon ottaen.

### Annoksen pienentämisvaiheet

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

### Trombosytopenia

Kun trombosyyttimäärä	Suositeltu toimenpide
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 $30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	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	Suositeltu 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 annostasolla –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 annostasolla (annostaso –1, –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 granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF), jolloin lenalidomidiannos pidetään ennallaan.

### Myelodysplastiset oireyhtymät

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

### Suositeltu annos

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

### Annoksen pienentämisvaiheet

Aloitusannos	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–21
Annostaso –1	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosykliden vuorokausina 1–28



Annostaso –2	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–28
Annostaso –3	2,5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–28

#### Trombosytopenia

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

#### Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia

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

#### Lenalidomidihoidon lopettaminen

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

#### Manttelisolulyymfooma

Suosittelut annos

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

#### Annoksen pienentämisvaiheet

Aloitusannos	25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21
Annostaso –1	20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21
Annostaso –2	15 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21
Annostaso –3	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21
Annostaso –4	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21
Annostaso –5	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21 <sup>1</sup> 5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklar vuorokausina 1–21

<sup>1</sup> Maissa, joissa 2,5 mg:n kapselit on saatavissa.

### Trombosytopenia

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

### Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) – neutropenia

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

### Folikulaarinen lymfooma

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

### Suosittelut annos

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

### Annoksen pienentämisvaiheet

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

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

### Trombosytopenia

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

### Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) - neutropenia

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

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

### Manttelisolulyymfooma tai follikulaarinen lymfooma

#### Tuumorilyysioireyhtymä

Kaikille potilaille tulee antaa tuumorilyysioireyhtymän estohoitoa (allopurinolia, rasburikaasia 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 laboratoriarvoihin 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. Rasburikaasihoidon saattaminen on 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 lievittänyt 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 angioödeemaa, anafylaktinen reaktio, 4. asteen ihottumaa, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

#### Erietyiset potilasryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *Iäkkäät potilaat*

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

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

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

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

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

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

Vähintään 75-vuotiaille 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.

*Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

*Manttelisolulymfooma*

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

*Folikulaarinen lymfooma*

Haittatapahtumien kokonaisuutena on samankaltainen vähintään 65-vuotiailla ja alle 65-vuotiailla yhdistelmähoitoa 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, myelodysplastisia oireyhtymiä, manttelisolulymfoomaa tai follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kohtalasta 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 ( $30 \leq$ 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.

Myelodysplastiset oireyhtymät

<b>Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)</b>	<b>Annosmuutos</b>	
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ( $30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	Aloitussannos	5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso –1*	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso –2*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	Aloitussannos	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso –1*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso –2*	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	Aloitussannos	2,5 mg kerran vuorokaudessa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
	Annostaso –1*	2,5 mg joka toinen vuorokausi (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)
	Annostaso –2*	2,5 mg kahdesti viikossa (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28)

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

Manttelisolulyymfooma

<b>Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)</b>	<b>Annosmuutos</b>
	(28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ( $30 \leq$ 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 päivä
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 (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21)</b>
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 Mylan -kapselit otetaan suun kautta suunnilleen samaan kellonaikaan hoitoaikataulun mukaisina päivinä. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella. Kapselit on nieltävä kokonaisina mieluiten veden kanssa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

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

#### **4.3 Vasta-aiheet**

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

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Kun lenalidomidia annetaan yhdistelmänä muiden lääkevalmisteiden kanssa, kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedot 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 luotettava näyttöä siitä, että potilas ei voi tulla raskaaksi.

### Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi

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

- ikä  $\geq 50$  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 Lenalidomide Mylan -hoidon aikana tai pian Lenalidomide Mylan -hoidon lopettamisen jälkeen, hänen on ilmoitettava siitä välittömästi hoitavalle lääkärille ja että tällöin on suositeltavaa, että naispuolinen kumppani saa arviointia ja ohjeita varten lähetteen teratologiaan erikoistuneelle ja siitä kokemusta saaneelle lääkärille.

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

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

### Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää vähintään neljä viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja vähintään neljä viikkoa lenalidomidihoidon jälkeen ja jopa mahdollisen hoitotaun aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan



pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestä, mikä varmistetaan kuukausittain. Mikäli potilas ei aiemmin ole käyttänyt luotettavaa ehkäisyä, hänet on ohjattava asianomaiselle lääkärille ehkäisyneuvontaa varten, jotta potilas voi aloittaa ehkäisyn.

Seuraavassa on esimerkkejä sopivista ehkäisymenetelmistä:

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

Lenalidomidia yhdistelmähoitona käyttävien multipplelia myeloomaa sairastavien potilaiden, ja vähemmässä määrin lenalidomidia monoterapiana käyttävien multipplelia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyfoomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemoliariskin 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. Lenalidomidin 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 munanjohdinsterilisaatio on varmistettu. Nämä raskaustestit on tehtävä sinä päivänä, jolloin potilas käy lääkettä määräävän lääkärin vastaanotolla tai tätä edeltävän kolmen vuorokauden aikana.

### Lisävarotoimet

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

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

Terveydenhuollon ammattilaisten ja huoltajien on läpipainolevyjä tai kapseleita käsitellessään käytettävä kertakäyttöisiä käsitelmiä. 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 potilaille asianmukainen koulutusopas, potilaskortti ja/tai vastaava kansallisesti käytössä olevan potilaskorttijärjestelmän mukaisesti. Kunkin maan kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitus on otettu käyttöön kansallinen kontrolloitava jakelujärjestelmä. Kontrolloitavaan jakelujärjestelmään kuuluu potilaskortin ja/tai vastaavan menetelmän käyttö lääkkeen määräämistä varten ja/tai jakelun kontrollimenetelmät ja käyttöaiheeseen liittyvien yksityiskohtaisten tietojen keruu hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavan käytön huolellista tarkkailua varten kansallisella alueella. Raskaustestin, lääkemääräyksen antamisen ja lääkkeen toimittamisen tulisi mieluiten tapahtua samana päivänä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, lenalidomidi tulee toimittaa 7 vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä ja lääkärin valvoman raskaustestin negatiivisen tuloksen jälkeen. Lääkettä saa määrätä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, enintään 4 viikon 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 varotoimet

##### *Sydäninfarkti*

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

##### *Laskimo- ja valtimotromboemoliset tapahtumat*

Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboemolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboemolian havaittu riski oli pienempi, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.

Multippelia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyy pienempi laskimotromboemolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoemolian) riski kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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

Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiempi tromboosi, tulee tarkkailla huolellisesti, ja toimenpiteisiin on ryhdyttävä kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia). Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu tromboemolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita

tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee käyttää varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla. Yli 12 g/dl:n hemoglobiinipitoisuuden tulisi johtaa erytropoieettisten aineiden antamisen keskeyttämiseen.

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

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

#### *Keuhkoverenpainetauti*

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

#### *Neutropenia ja trombositopenia*

Lenalidomidin tärkeimmät annosta rajoittavat toksisuudet ovat neutropenia ja trombositopenia. Sytopenioita tulee seurata määrittämällä täydellinen verokuva, valkosolujen erittelylaskenta, trombositylilaskenta ja hemoglobiini mukaan lukien, sekä hematokriitti ennen hoidon alkua, joka viikko lenalidomidihoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Manttelisolulymfoomapotilaita on seurattava 2 viikon välein hoitosykleissä 3 ja 4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita on seurattava viikoittain hoitosyklin 1 (28 vuorokautta) ensimmäisten 3 viikon ajan, 2 viikon välein hoitosykleissä 2-4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Hoidon keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Neutropenian ilmaantuessa lääkärin tulee harkita kasvutekijöiden käyttöä potilaan hoitoon. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi kuumejaksoista. Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan tarkkailemaan verenvuodon 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 multippeli myelooma: potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja siihen ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia*

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

Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia ylläpitoehdoina äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla autologisen kantasolusiirron saaneilla potilailla, havaittiin 4. asteen neutropeniaa useammin lenalidomidia ylläpitoehdoina saaneessa tutkimusryhmässä kuin lumelääkettä ylläpitoehdoina saaneessa ryhmässä (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % ylläpitoehdoin 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 ylläpitoehdoina saaneessa tutkimusryhmässä että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpitoehdoin aloittamisen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 0,3 % vs. 0,5 % tutkimuksessa IFM 2005-02). Potilaita on

kehotettava ilmoittamaan heti kuumejaksoista, sillä ne voivat edellyttää hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin lenalidomidia ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multipplel 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 % ylläpito-hoidon 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 multipplel myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetomibiiniin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi*

SWOG S0777 -tutkimuksessa 4. asteen neutropenian havaittu esiintyvyys oli pienempi lenalidomidia yhdistelmänä bortetomibiiniin ja deksametasonin kanssa saavien ryhmässä (RVd-ryhmä) verrattuna verrokkiryhmään (Rd-ryhmä) (2,7 % vs. 5,9 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa raportoitiin samankaltaisilla esiintyvyyksillä RVd- ja Rd-ryhmissä (0,0 % vs. 0,4 %). 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 multipplel 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 multipplel myelooma: potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä*

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

Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmään liittyi multipplel 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).

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

Multipplel 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 potilasta; ks. kohta 4.8).

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

#### Myelodysplastiset oireyhtymät

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

#### Manttelisolulymfooma

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

#### Folikulaarinen lymfooma

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

#### Kilpirauhassairaudet

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

#### Perifeerinen neuropatia

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

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

#### Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen ja tuumorilyysioireyhtymä

Koska lenalidomidilla on antineoplastisia ominaisuuksia, tuumorilyysioireyhtymän komplikaatioita saattaa esiintyä. Tuumorilyysioireyhtymää ja syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8).

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

#### Manttelisolulymfooma

Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä pahenemista (tumour flare -reaktio) suositellaan seuraamaan ja tutkimaan tarkoin. Potilailla, joilla on suuren riskin manttelisolulymfoomaa osoittava MIPI-indeksi (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) diagnoosivaiheessa tai joiden leesiot ovat lähtötilanteessa kookkaita (vähintään yksi leesio, jonka suurin halkaisija on  $\geq 7$  cm), saattaa olla syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen riski. Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen saattaa muistuttaa taudin etenemistä. Tutkimusten MCL-002 ja MCL-001 potilaille,

joilla esiintyi syöpäoireiden ja -löydösten tilapäistä asteen 1 tai 2 pahanemista, annettiin kortikosteroideja, tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä) ja/tai huumaavia kipulääkkeitä syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahanemisen hoitoon. Päätös syöpäoireiden ja -löydösten tilapäisen pahanemisen hoitotoimenpiteistä on tehtävä yksilöllisesti potilaan huolellisen kliinisen tutkimisen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Folikulaarinen lymfooma

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

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

#### Kasvaintaakka

##### Manttelisolulymfooma

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

#### Varhainen kuolema

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

#### Haittavaikutukset

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

Potilaita, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää sen vuoksi tarkkailla huolellisesti haittavaikutusten (ks. kohta 4.8), mukaan lukien syöpäoireiden ja -löydösten tilapäiseen pahanemiseen (tumour flare -reaktioon) liittyvien oireiden, havaitsemiseksi. Annosmuutokset tumour flare -reaktion yhteydessä, ks. kohta 4.2. Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan  $\geq 5$  cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan  $\geq 3$  cm:n leesiota.

#### Allergiset reaktiot ja vaikeat ihoreaktiot

Lenalidomidihoidon 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 okasolusyöväistä. 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 multipplellä myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdistelmänä bortetomibin ja deksametasonin kanssa, uusien hematologisten primaarikasvainten ilmaantuvuus oli 0,00–0,16/100 henkilövuotta ja uusien kiinteiden primaarikasvainten ilmaantuvuus 0,21–1,04/100 henkilövuotta.

Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainten riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multipplellä myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määritetty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käytettäessä Lenalidomide Mylan -valmistetta tällaisessa tilanteessa.

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

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

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

#### Karyotyyppi

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

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

#### TP53-status

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

#### *Eteneminen manttelisolulyymfoomaan liittyviksi muiksi syöviksi*

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

#### *Uudet primaarikasvaimet follikulaarisessa lymfoomassa*

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

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

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 yhdistelmähoitossa (akuutti maksan vajaatoiminta, toksinen hepatiitti, sytolyttinen hepatiitti, kolestaattinen hepatiitti ja sekamuotoinen sytolyttinen/kolestaattinen hepatiitti). Lääkeaineen aiheuttaman vaikea-asteisen maksatoksisuuden mekanismeja ei tunneta, mutta joissakin tapauksissa potilaan jo ennestään sairastama virusperäinen maksasairaus, kohonneet maksaentsyymiarvot lähtötilanteessa ja mahdollisesti antibioottihoito saattavat olla riskitekijöitä.

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



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

#### Infektio, johon liittyy tai ei liity neutropeniaa

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, keuhkokuume mukaan lukien. Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoidossa havaittiin enemmän infektioita kuin MPT-hoidossa lenalidomidia ylläpitohoitona saaneilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka eivät sovellu siirteen saajiksi, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron. Vajaalla kolmanneksella potilaista esiintyi neutropeniaan liittyviä  $\geq 3$ . 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 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-selkäydinnesteanalyyysiin, 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, lenalidomidihoito on lopetettava pysyvästi.

#### Äskettäin diagnosoitua multipelii 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.

#### Natriumpitoisuus

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

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

Erytropoieettisia lääkkeitä tai muita tromboosiriskiä suurentavia lääkkeitä, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee antaa varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saaville multipelii 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 digoksiinin (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, raskauden riski suurenee, mikä saattaa olla additiivista. Tehostettu kliininen ja laboratorioseuranta on tarpeen erityisesti ensimmäisinä hoitoviikkoina.

### Deksametasoni

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

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Lenalidomidia esiintyy erittäin pieninä määrinä ihmisen siemennesteessä hoidon aikana eikä sitä voida todeta ihmisen siemennesteessä 3 vuorokauden kuluttua lääkkeen lopettamisesta terveillä henkilöillä (ks. kohta 5.2). 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, erittykö lenalidomidi rintamaitoon. Sen vuoksi rintaruokinta on lopetettava lenalidomidihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lenalidomidilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lenalidomidin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä, huimausta, uneliaisuutta, kierto- ja huimausta.

ja näön sumenemistä. Sen vuoksi on suositeltavaa olla varovainen ajamisen tai koneiden käyttämisen yhteydessä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tutkimuksessa CALGB 100104 ilmenneet haittavaikutukset 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 lenalidomidiylläpitoitohoidolla kuin lumelääkehoidolla: neutropenia (60,8 %), keuhkoputkitulehdus (47,4 %), ripuli (38,9 %), nenänielun tulehdus (34,8 %), lihaskrampit (33,4 %), leukopenia (31,7 %), voimattomuus (29,7 %), yskä (27,3 %), trombosytopenia (23,5 %), maha-suolitulehdus (22,5 %) ja kuume (20,5 %).

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

*Äskettäin diagnosoitu multipple myelooma: potilaat, joita hoidetaan lenalidomidilla yhdistettynä bortetsomibiin ja deksametasoniin ja jotka eivät sovellu siirteeseen 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 siirteeseen 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 siirteeseen 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 %), trombositopenia (70,0 %), leukopenia (38,8 %), ummetus (34,0 %), ripuli (33,3 %), ihottuma (28,9 %), kuume (27,0 %), perifeerinen turvotus (25,0 %), yskä (24,0 %), ruokahalun heikentyminen (23,7 %) ja voimattomuus (22,0 %).

*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 yhdistelmähoidossa kuin lumelääkkeen ja deksametasonin yhdistelmähoidossa, olivat:

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

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

*Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi ensimmäisten 16 lenalidomidihoitoviikon aikana.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

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

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

### Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

Tutkimuksessa MCL-002 varhaiset (20 viikon kuluessa tapahtuneet) kuolemat lisääntyivät kaiken kaikkiaan selvästi. Varhaisen kuoleman riski oli lisääntynyt, jos potilaalla oli lähtötilanteessa suuri kasvaintaakka. Varhaisia kuolemia oli lenalidomidiryhmässä 16/81 (20 %) ja verrokkiryhmässä 2/28 (7 %). Vastaavat luvut 52 viikon kuluessa olivat 32/81 (39,5 %) ja 6/28 (21 %) (ks. kohta 5.1). Niillä potilailla, joilla oli suuri kasvaintaakka, hoito lopetettiin hoitosyklin 1 aikana lenalidomidiryhmässä 11 potilaalla kaikkiaan 81 potilaasta (14 %) ja verrokkiryhmässä 1 potilaalla kaikkiaan 28 potilaasta (4 %). Lenalidomidiryhmässä pääasiallinen syy hoidon lopettamiseen hoitosyklissä 1, jos potilaalla oli suuri kasvaintaakka, oli haittavaikutukset (7/11 [64 %]). Suureksi kasvaintaakaksi määriteltiin vähintään yksi läpimitaltaan  $\geq 5$  cm:n leesio tai kolme läpimitaltaan  $\geq 3$  cm:n leesiota.

### Folikulaarinen lymfooma

Lenalidomidin kokonaisturvallisuusprofiili yhdistelmähoitoa rituksimabin kanssa saavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa follikulaariseen lymfoomaan, perustuu 294 potilaasta vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa NHL-007 saatuihin tietoihin. Taulukko 5 sisältää lisäksi tukevassa tutkimuksessa NHL-008 ilmenneet haittavaikutukset.

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

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

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

### Haittavaikutusten yhteenvedon taulukko

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

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

*Multipplein myelooman monoterapian yhteenvedon taulukko*

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

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

MedDRA:n yleisyyssluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
<b>Infektiot</b>	<p><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</p> <p><u>Yleinen</u> Infektio<sup>◊</sup>, virtsatieinfektio<sup>◊,*</sup>, alahengitysteiden infektio, keuhkoinfektio<sup>◊</sup></p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume<sup>◊,a</sup>, neuropeeninen infektio</p> <p><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></p>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<p><u>Yleinen</u> Myelodysplastinen oireyhtymä<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Veri ja imukudos</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, kuumeinen neutropenia<sup>^,◊</sup>, trombositopenia<sup>^,◊</sup>, anemia, leukopenia<sup>◊</sup>, lymfopenia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, kuumeinen neutropenia<sup>^,◊</sup>, trombositopenia<sup>^,◊</sup>, anemia, leukopenia<sup>◊</sup>, lymfopenia</p> <p><u>Yleinen</u> Pansytopenia<sup>◊</sup></p>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Hypokalemia</p>	<p><u>Yleinen</u> Hypokalemia, dehydraatio</p>
<b>Hermosto</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Parestesia</p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen neuropatia<sup>c</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Päänsärky</p>
<b>Verisuonisto</b>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkoembolia<sup>◊,*</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Syvä laskimotromboosi<sup>^,◊,d</sup></p>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Yskä</p> <p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus<sup>◊</sup>, vetinen nuha</p>	<p><u>Yleinen</u> Hengenahdistus<sup>◊</sup></p>

MedDRA:n yleisyyssluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli, ummetus, vatsakipu, pahoinvointi  <u>Yleinen</u> Oksentelu, ylävatsakipu	<u>Yleinen</u> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Maksa ja sappi	<u>Hyvin yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma, kuiva iho	<u>Yleinen</u> Ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit  <u>Yleinen</u> Lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus, kuume	<u>Yleinen</u> Väsymys, voimattomuus

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

\* Koskee ainoastaan vakavia haittavaikutuksia.

^ Ks. kohta 4.8 Valittujen haittavaikutusten kuvaus.

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

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

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

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

#### *Multipple myelooman yhdistelmähoiton yhteenvedon taulukko*

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



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

<b>MedDRA:n yleisyyssuokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset/yleisyys</b>	<b>Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys</b>
<b>Infektiot</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume<sup>◊,◊◊</sup>, ylähengitysteiden infekti<sup>◊</sup>, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)<sup>◊</sup>, nenänielun tulehdus, nielutulehdus, keuhkoputkitulehdus<sup>◊</sup>, nenätulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Septinen sokki<sup>◊,◊◊</sup>, keuhkoinfekti<sup>◊◊</sup>, virtsatieinfekti<sup>◊◊</sup>, sivuontelotulehdus<sup>◊</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Keuhkokuume<sup>◊,◊◊</sup>, bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot)<sup>◊</sup>, selluliitti<sup>◊</sup>, septinen sokki<sup>◊,◊◊</sup>, keuhkoinfekti<sup>◊◊</sup>, keuhkoputkitulehdus<sup>◊</sup>, hengitystieinfekti<sup>◊◊</sup>, virtsatieinfekti<sup>◊◊</sup>, tarttuva suolitulehdus</p>
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	<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>
<b>Veri ja imukudos</b>	<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>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<p><u>Melko harvinainen</u> Yliherkkyysreaktiot<sup>^</sup></p>	
<b>Umpieritys</b>	<p><u>Yleinen</u> Hypotyreooidismi</p>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<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>

MedDRA:n yleisyy.luokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki haittavaikutukset/yleisyys	Luokan 3–4 haittavaikutukset/yleisyys
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus  <u>Melko harvinainen</u> Sukupuolivietin menetys	<u>Yleinen</u> Masentuneisuus, unettomuus
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia <sup>◊◊</sup> , parestesia, huimaus <sup>◊◊</sup> , vapina, makuhäiriö, päänsärky  <u>Yleinen</u> Ataksia, tasapainohäiriö, pyörtyminen <sup>◊◊</sup> , hermosärky, tuntohäiriö	<u>Hyvin yleinen</u> Perifeerinen neuropatia <sup>◊◊</sup>  <u>Yleinen</u> Aivoverenkiertohäiriö <sup>◊</sup> , huimaus <sup>◊◊</sup> , pyörtyminen <sup>◊◊</sup> , hermosärky  <u>Melko harvinainen</u> Kallonsisäinen verenvuoto <sup>^</sup> , ohimenevä iskeeminen kohtaus, aivoiskemia
<b>Silmät</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Kaihi, sumentunut näkö  <u>Yleinen</u> Näkö tarkkuuden heikentyminen	<u>Yleinen</u> Kaihi  <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> , sydänlihasiskemia <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 rasituksessa <sup>◊</sup> , hengenahdistus <sup>◊◊</sup> , keuhkopussikipu <sup>◊◊</sup> , hypoksia <sup>◊◊</sup>

MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot	Kaikki hättävää vaikutuksia/yleisyys	Luokan 3–4 hättävää vaikutuksia/yleisyys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ripuli<sup>°°</sup>, ummetus<sup>°</sup>, vatsakipu<sup>°°</sup>, pahoinvointi, oksentelu<sup>°°</sup>, dyspepsia, suun kuivuus, suun tulehdus</p> <p><u>Yleinen</u> Ruoansulatuselimistön verenvuoto (mukaan lukien peräaukon verenvuoto, peräpukamiin liittyvä verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto ja ienverenvuoto)<sup>^,°°</sup>, nielemishäiriö</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Koliitti, umpisuolen tulehdus</p>	<p><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></p>
<b>Maksa ja sappi</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> ALAT-pitoisuuden suureneminen, ASAT-pitoisuuden suureneminen</p> <p><u>Yleinen</u> Maksasoluvaurio<sup>°°</sup>, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa<sup>°</sup>, hyperbilirubinemia</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta<sup>^</sup></p>	<p><u>Yleinen</u> Kolestaasi<sup>°</sup>, maksatoksisuus, maksasoluvaurio<sup>°°</sup>, ALAT-pitoisuuden suureneminen, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa<sup>°</sup></p> <p><u>Melko harvinainen</u> Maksan vajaatoiminta<sup>^</sup></p>
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat<sup>°°</sup>, kutina</p> <p><u>Yleinen</u> Urtikaria, hyperhidroosi, ihon kuivuminen, ihon hyperpigmentaatio, ekseema, punoitus</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä<sup>°°</sup>, ihon värjäytyminen, valoherkkyyssreaktio</p>	<p><u>Yleinen</u> Ihottumat<sup>°°</sup></p> <p><u>Melko harvinainen</u> Lääkeainehottuma ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä<sup>°°</sup></p>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudokset</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Lihashyökkäys<sup>°°</sup>, lihaskrampit, luukipu<sup>°</sup>, kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu<sup>°,°°</sup>), raajakipu, lihaskipu, nivelkipu<sup>°</sup></p> <p><u>Yleinen</u> Nivelten turvotus</p>	<p><u>Yleinen</u> Lihashyökkäys<sup>°°</sup>, luukipu<sup>°</sup>, kipu ja vaivat luustossa ja sidekudoksessa (mukaan lukien selkäkipu<sup>°,°°</sup>)</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Nivelten turvotus</p>

<b>MedDRA:n yleisyysluokitus- ja elinjärjestelmä-tiedot</b>	<b>Kaikki hättävähäiriöt/yleisyys</b>	<b>Luokan 3–4 hättävähäiriöt/yleisyys</b>
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta (akuutti mukaan lukien)<sup>0,00</sup></p> <p><u>Yleinen</u> Verivirtsaisuus<sup>^</sup>, virtsaumpi, virtsanpidätyskyvyttömyys</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Hankinnainen Fanconin oireyhtymä</p>	<p><u>Melko harvinainen</u> Munuaisten tubulusnekroosi</p>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	<p><u>Yleinen</u> Erektiohäiriö</p>	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Väsymys<sup>0,00</sup>, turvotus (mukaan lukien perifeerinen turvotus), kuume<sup>0,00</sup>, voimattomuus, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky ja vilunväristykset)</p> <p><u>Yleinen</u> Rintakipu<sup>0,00</sup>, letargia</p>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Väsymys<sup>0,00</sup></p> <p><u>Yleinen</u> Perifeerinen turvotus, kuume<sup>0,00</sup>, voimattomuus</p>
<b>Tutkimukset</b>	<p><u>Hyvin yleinen</u> Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen</p> <p><u>Yleinen</u> C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden suureneminen</p>	
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	<p><u>Yleinen</u> Kaatuminen, kontuusio<sup>^</sup></p>	

<sup>00</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut hättävähäiriöt potilaille, jotka olivat saaneet lenalidomidia yhdistelmänä bortetomibin ja deksametasonin kanssa

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

<sup>0</sup> Kliinisissä tutkimuksissa vakaviksi ilmoitetut hättävähäiriöt sellaisilla multipelillä myeloomalla sairastavilla potilaille, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa tai yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa

<sup>+</sup> Koskee ainoastaan vakavia hättävähäiriöitä.

<sup>\*</sup> Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa myeloomapotilaille, jotka olivat aikaisemmin saaneet lenalidomidi-/deksametasonihoitoa verrokkiryhmiin verrattuna

<sup>\*\*</sup> Ihon okasolusyöpää ilmoitettiin kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla myeloomapotilaille, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia verrokkiryhmiin verrattuna

#### *Monoterapian yhteenvedon taulukko*

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

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

<b>Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi</b>	<b>Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyys</b>	<b>Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys</b>
<b>Infektiot</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup>	<u>Hyvin yleinen</u> Keuhkokuume <sup>◇</sup>  <u>Yleinen</u> Bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot (mukaan lukien opportunistiset infektiot) <sup>◇</sup> , keuhkoputkitulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia <sup>^,◇</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , leukopenia	<u>Hyvin yleinen</u> Trombosytopenia <sup>^,◇</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , leukopenia  <u>Yleinen</u> Kuumeinen neutropenia <sup>^,◇</sup>
<b>Umpieritys</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Hypotyreoidismi	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ruokahalun väheneminen  <u>Yleinen</u> Raudan ylikuormitus, painon lasku	<u>Yleinen</u> Hyperglykemia <sup>◇</sup> , ruokahalun väheneminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		<u>Yleinen</u> Mielialanvaihtelut <sup>◇,~</sup>
<b>Hermosto</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Huimaus, päänsärky  <u>Yleinen</u> Parestesia	
<b>Sydän</b>		<u>Yleinen</u> Akuutti sydäninfarkti <sup>^,◇</sup> , eteisvärinä <sup>◇</sup> , sydämen vajaatoiminta <sup>◇</sup>
<b>Verisuonisto</b>	<u>Yleinen</u> Hypertensio, hematooma	<u>Yleinen</u> Laskimotromboemboliset tapahtumat, pääasiassa syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia <sup>^,◇</sup>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Nenäverenvuoto <sup>^</sup>	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu), pahoinvointi, oksentelu, ummetus  <u>Yleinen</u> Suun kuivuus, dyspepsia	<u>Yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , pahoinvointi, hammassärky
<b>Maksa ja sappi</b>	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	<u>Yleinen</u> Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa

Elinjärjestelmäluokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
Iho ja ihonalainen kudosis	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat, ihon kuivuminen, kutina	<u>Yleinen</u> Ihottumat, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudosis	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskramppit, luusto- ja lihaskivut, (mukaan lukien selkäkipu <sup>◇</sup> ja raajakipu), nivelkipu, lihaskipu	<u>Yleinen</u> Selkäkipu <sup>◇</sup>
Munuaiset ja virtsatiet		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta <sup>◇</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Väsytys, perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume, yskä, nielutulehdus, lihaskipu, kipu luustossa ja lihaksissa, päänsärky)	<u>Yleinen</u> Kuume
Vammat ja myrkytykset		<u>Yleinen</u> Kaatuminen

^ Ks. kohta 4.8 valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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

# Myelodysplastisissa oireyhtymissä käytetty algoritmi:

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

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

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

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haettavaikutukset / esiintyvyys	Asteen 3–4 haettavaikutukset / esiintyvyys
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , pahoinvointi <sup>◇</sup> , oksentelu <sup>◇</sup> , ummetus  <u>Yleinen</u> Vatsakipu <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Ripuli <sup>◇</sup> , vatsakipu <sup>◇</sup> , ummetus
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottumat (mukaan lukien allerginen dermatiitti), kutina  <u>Yleinen</u> Yöhikoilu, ihon kuivuminen	<u>Yleinen</u> Ihottumat
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Lihaskrampit, selkäkipu  <u>Yleinen</u> Nivelkipu, raajakipu, lihasheikkous <sup>◇</sup>	<u>Yleinen</u> Selkäkipu, lihasheikkous <sup>◇</sup> , nivelkipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		<u>Yleinen</u> Munuaisten vajaatoiminta <sup>◇</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Väsymys, voimattomuus <sup>◇</sup> , perifeerinen ödeema, influenssan kaltainen sairaus (mukaan lukien kuume <sup>◇</sup> , yskä)  <u>Yleinen</u> Vilunväristykset	<u>Yleinen</u> Kuume <sup>◇</sup> , voimattomuus <sup>◇</sup> , väsymys

<sup>^</sup> Ks. kohta 4.8 valittujen haettavaikutusten kuvaus

<sup>◇</sup> Haettavaikutukset, jotka on raportoitu vakavina manttelisolulymfoomaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa.

Manttelisolulymfoomassa käytetty algoritmi:

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

#### Folikulaarisen lymfooman yhdistelmähoidon yhteenvedon taulukko

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



**Taulukko 5: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitoa lenalidomidilla ja rituksimabilla**

<b>Elinjärjestelmä- luokka / 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> , lymfopenia <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>Psykkiset 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 kudos</b>	<u>Hyvin yleinen</u> Ihottuma <sup>*</sup> , kutina <u>Yleinen</u> Ihon kuivuminen, yöhikoilu, punoitus	<u>Yleinen</u> Ihottuma <sup>*</sup> , kutina

Elinjärjestelmä-luokka / Suositeltu termi	Kaikki haittavaikutukset / esiintyvyys	Asteen 3–4 haittavaikutukset / esiintyvyys
<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 virtsatie</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.

Folikulaarisessa 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 lenalidomia saavilla oli vähintään 2,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä - (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 lenalidomia saavilla oli vähintään 1,0 % suurempi kuin verrokkiryhmässä - (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 verrokkiryhmässä - (turvallisuuspotilasjoukko)

Folikulaarista 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 raportoitiin  $\geq 1,0$  %:lla tutkittavista
- NHL-008-tutkimuksen vakavat haittavaikutukset: kaikki hoidosta aiheutuneet vakavat haittatapahtumat, joita raportoitiin  $\geq 1,0$  %:lla tutkittavista

<sup>◇</sup>Vakavina raportoidut haittatapahtumat folikulaarista lymfoomaa koskeissa kliinisissä tutkimuksissa

<sup>+</sup> Koskee vain vakavia haittavaikutuksia

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

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

<sup>\*\*\*</sup>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 6. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lenalidomidihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä-luokka / 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 polyypit)</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 elinsiirteen 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>Ruoansulatus-elimistö</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> , sytolyytinen maksatulehdus <sup>^</sup> , kolestaattinen maksatulehdus <sup>^</sup> , sekamuotoinen sytolyytinen/kolestaattinen maksatulehdus <sup>^</sup>	<u>Tuntematon</u> Akuutti maksan vajaatoiminta <sup>^</sup> , Toksinen maksatulehdus <sup>^</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</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 % ylläpitoaloinnituksen 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 saaneissa tutkimusryhmässä että lumelääkettä saaneissa ryhmässä (0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % ylläpitoaloinnituksen 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 % ylläpitoaloinnituksen jälkeen] tutkimuksessa CALGB 100104 ja 13,0 % vs. 2,9 % tutkimuksessa IFM 2005-02).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä*

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

*Potilaat, joilla on manttelisolulymfooma*

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

*Potilaat, joilla on follikulaarinen lymfooma*

Folikulaarista 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 trombosytopenian ilmaantuvuus (1,4 % lenalidomidi/rituksimabihoitoa saavilla potilailla vs. 0 % lumelääke/rituksimabihoitoa saavilla potilailla).

*Laskimotromboembolia*

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

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

### *Sydäninfarkti*

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

### *Verenvuotohäiriöt*

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

### *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 okasolusyöivistä.

### *Akuutti myeloinen leukemia*

#### *Multippeli myelooma*

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

#### *Myelodysplastiset oireyhtymät*

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

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

### *Maksahäiriöt*

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

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

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 pahenemistapahtuma. 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: L04 AX04

#### Vaikutusmekanismi

Lenalidomidi sitoutuu suoraan Cereblon-proteiiniin, joka on osa Cullin-RING-E3-ubikitiini-ligaasi-entsyymikompleksia, johon kuuluu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1), Cullin 4 -proteiini (CUL4) ja Cullin 1 -proteiinin säätelijä (Roc1). 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 sytotoksiin ja immunomodulatorisiin vaikutuksiin.

Lenalidomidi estää erityisesti tiettyjen hematopoeettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja edistää niiden apoptoosia (mukaan lukien multippelin myelooman plasmaklasvaimet, follikulaarisen lymfooman kasvainsolut ja ne, joissa on kromosomi 5:n deleetioita), tehostaa T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) välittämää immuniteettia ja lisää NK-, T- ja NKT-solujen määrää. Myelodysplastisissa oireyhtymissä, joissa potilaalla on del(5q)-deleetio, lenalidomidi estää poikkeavaa kloonin valikoivasti lisäämällä del(5q)-solujen apoptoosia.

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

Lenalidomidin vaikutusmekanismiin kuuluvat lisäksi muun muassa antiangiogeeniset ja proerytropoieettiset ominaisuudet. Lenalidomidi estää angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion sekä mikrosuonten muodostumisen, parantaa hematopoeettisten kantasolujen (CD34+) aikaansaamaa sikiön hemoglobiini tuotantoa 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, yhdessä myelodysplastisia oireyhtymiä koskevassa vaiheen 3 ja vaiheen 2 tutkimuksessa, yhdessä manttelisolulymfoomaa koskevassa vaiheen 2 tutkimuksessa sekä yhdessä indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa ja yhdessä vaiheen 3b tutkimuksessa seuraavassa kuvatulla 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 hoitosykliden 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 kynnyisarvo 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 7 on esitetty tutkimuksen tulokset perustuen 1. helmikuuta 2016 mennessä saatuihin tietoihin.

**Taulukko 7: Yhteenveto 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 riskitehtyksiin 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 diagnostihetkellä alle 65-vuotiaat potilaat, joille oli tehty autologinen kantasolusiirre ja jotka olivat hematologisen toipumisen aikaan saavuttaneet vähintään vakaan vasteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ylläpitohoitoa joko lenalidomidilla tai lumelääkkeellä (10 mg vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden hoitosyklien päivinä 1–28; jos kolmeen kuukauteen ei esiintynyt annoskokoa rajoittavaa toksisuutta, annos nostettiin 15 mg:aan vuorokaudessa). Tämän

jälkeen annettiin kahden lenalidomidikuurin vakautushoito (25 mg vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1–28). Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka.

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

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

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

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

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

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

SWOG S0777 -tutkimuksessa arvioitiin bortetsomibin lisäämistä lenalidomidia ja deksametasonia sisältävään aloitushoitoon aiemmin hoitamattomia multippelia myeloomaa 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 Hoitosyklejä 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. Hoitosyklejä annettiin enintään kuusi (24 viikkoa). Kummankin hoitoryhmän potilaat jatkoivat tämän jälkeen Rd-hoidolla: lenalidomidia 25 mg/vrk suun kautta toistuvien 21 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1–21 ja deksametasonia 40 mg/vrk suun kautta toistuvien 28 vuorokauden hoitosykliden vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 523 potilasta, joista 263 potilasta satunnaistettiin RVD-ryhmään ja

260 potilasta Rd-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet lähtötilanteessa oli tasapainotettu hyvin hoitoryhmien välillä.

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

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

**Taulukko 8. Yhteenveto tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	Aloitushoito	
	RVd (3 viikon sykli × 8) (N = 263)	Rd (4 viikon sykli × 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>b</sup>	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-arvo <sup>d</sup>	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
<b>Vaste – 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>c</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 riskitehtyksen 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 jaksona (taudin etenemiseen saakka [Rd-ryhmä] tai enintään kahdeksanatoista 28 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä [72 viikkoa, Rd18-ryhmä]), verrattiin melfalaanin, prednisonin ja talidomidin yhdistelmään (MPT), jota annettiin enintään kahtenatoista 42 vuorokauden mittaisena hoitosyklinä (72 viikkoa). Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) yhteen kolmesta hoitoryhmästä. Potilaat jaettiin satunnaistamisen yhteydessä iän (≤ 75 vs. > 75 vuotta), ISS-vaiheen (ISS-vaiheet I ja II vs. ISS-vaihe III) ja maan mukaan.

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

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 9:

**Taulukko 9. Yhteenveto 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		
<b>Seuranta (kuukautta)</b>			
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>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
<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.

Mediaani perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin.

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

<sup>c</sup> Perustuu Coxin verrannollisten riskitehtyysmalliin, 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> 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 määrittelykset), 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 luytimensiirtoon

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elinaika ilman taudin etenemistä (PFS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 459 potilasta, joista 152 potilasta satunnaistettiin MPR+R-ryhmään, 153 potilasta MPR+p-ryhmään ja 154 potilasta MPp+p-ryhmään. Potilaiden demografiset ja sairautteen 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 katkaisuaikajankohda huhtikuu 2013), jossa kaikkien eloonjääneiden tutkittavien seuranta-ajan mediaani oli 62,4 kuukautta, ja sitä koskevan tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 10:

**Taulukko 10. Yhteenvedo tehoa koskevista kokonaistiedoista**

	MPR+R N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
<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]			
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 <sup>a</sup> , kuukautta (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI]			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Seuranta (kuukautta)			
Mediaani (pienin, suurin): kaikki potilaat	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<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>b</sup>PFS2 (eksploratiivinen päätetapahtuma) määriteltiin kaikkien potilaiden (hoitoaikeen mukaiset, ITT) osalta ajaksi satunnaistamisesta kolmannen linjan myelooman hoitoon tai satunnaistettujen potilaiden kuolemaan

*Äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa koskevat tukevat tutkimukset*

Vaiheen 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (ECOG E4A03), johon osallistui 445 äskettäin diagnosoitua multippleliä myeloomaa sairastavaa potilasta, 222 potilasta satunnaistettiin lenalidomidia/pieniannoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään ja 223 potilasta lenalidomidia/normaaliantoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään. Lenalidomidia/normaaliantoksista deksametasonihoitoa saavaan ryhmään satunnaistetut potilaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Kummankin tutkimuksen ennalta suunniteltu välianalyysi osoitti, että len/deks oli ensisijaisen tehon 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 11 on yhteenvedo tehon seuranta-analyysien tuloksista - yhdistetyt MM-009- ja MM-010-tutkimukset.

Tässä laajennetussa yhdistetyssä seuranta-analyysissä len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla (N = 353) taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 60,1 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 44,3, 73,1) ja lumelääke/deks-yhdistelmää saaneilla potilailla (N = 351) 20,1 viikkoa (95 %: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) pysyivät kummassakin tutkimuksessa len/deks-tutkimushaarassa huomattavasti suurempina kuin lumelääke/deks-tutkimushaarassa. Yleinen mediaani eloonjäämisluku on yhdistettyjen tutkimusten laajennetussa seuranta-analyysissä 164,3 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 145,1, 192,6) len/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla ja 136,4 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 113,1, 161,7) lumelääke/deks-yhdistelmällä hoidetuilla potilailla. Siitä huolimatta, että 170 potilasta 351:stä lumelääke/deks-yhdistelmää saamaan satunnaistetuista potilaista sai lenalidomidia taudin etenemisen jälkeen tai tutkimusten sokkoutuksen purkamisen jälkeen, yleisen eloonjäämisluvun yhdistetty analyysi osoitti eloonjäämisen olleen len/deks-yhdistelmähoitossa tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääke/deks-yhdistelmään (suhteellinen riski = 0,833, 95 %:n luottamusväli = [0,687, 1,009], p = 0,045).

**Taulukko 11. 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
Elinäika 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.

#### Myelodysplastiset oireyhtymät

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



(10 mg ja 5 mg) tai lumelääkettä (MDS-004), ja vaiheen 2 yhden hoitoryhmän avoimessa monikeskustutkimuksena toteutetussa lenalidomiditutkimuksessa (10 mg) (MDS-003).

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>#</sup> Liittyy hemoglobiinipitoisuuden suurenemiseen ≥ 10 g/l

<sup>∞</sup> Ei saavutettu (so. mediaania ei saavutettu)

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

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

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

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

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

### Manttelisolulymfooma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> Laskettiin elinajan mediaanin 95 %:n luottamusvälinä.

<sup>c</sup> Keskiarvo ja mediaani ovat yksiulotteisia tunnuslukuja, joita ei ole korjattu sensuroinnin suhteen.

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

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

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

#### *Folikulaarinen lymfooma*

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoitossa rituksimabin kanssa rituksimabin ja lumelääkkeen yhdistelmään verrattuna arvioitiin relapsoitunutta / hoitoon reagoimatonta indolenttia non-Hodgkin-lymfoomaa, mukaan lukien 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-sytometrian tai histokemiallisen tutkimuksen perusteella). Tutkittavat olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä systeemistä kemoterapiaa, immunoterapiaa tai kemoimmunoterapiaa.

Lenalidomidia annettiin 20 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toistuvien 28 vuorokauden mittaisten 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 follikulaarista 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 päätemuuttajat 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 follikulaarinen lymfooma että marginaalivyöhykkeen lymfooma) koskevat tulokset osoittivat tutkimuksen saavuttaneen ensisijaista päätetapahtumaa eli elinaikaa ilman taudin etenemistä (PFS) koskevan tavoitteensa mediaanikestoltaan 28,3 kuukauden seurannan jälkeen (riskisuhde 0,45 [95 %:n luottamusväli 0,33, 0,61], p-arvo < 0,0001). Follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilasjoukkoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 14.

**Taulukko 14: Yhteenveto tehoa koskevista tiedoista follikulaarista 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> <u>(IRC, 2007 IWG -vastekriteerit)</u> 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> <u>(IRC, 2007 IWG -vastekriteerit)</u> 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) 95 %:n luottamusväli<sup>a</sup></b>	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 rituksimabihoidosta) 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 15: 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)
<b>Vasteen saavuttaneet</b>	<b>N = 127</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 82</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 69</b>
<b>% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR)<sup>b</sup> oli ≥ 6 kuukautta (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>93,0 (85,1, 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0, 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9, 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5, 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8, 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0, 97,9)</b>
<b>% tutkittavista, joiden vasteen kesto (DoR)<sup>b</sup> oli ≥ 12 kuukautta (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4, 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2, 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5, 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5, 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0, 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8, 91,0)</b>

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 määritelmä 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 ylläpitohoitojakson aikaista hoitoa ja induktiohoitojakson aikaista lymfoomahoitoa. Prosenttiosuus perustuu vasteen saavuttaneiden kokonaismäärään.

### Pediatriset potilaat

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

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

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

### Jakautuminen

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

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

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

Lenalidomidin metabolia on vähäistä, sillä 82 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Hydroksilenalidomidi edustaa 4,59 % ja N-asetyylienalidomidi 1,83 % erittyvästä annoksesta. Lenalidomidin munuaishuuhdistuma 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 multipplea myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä tai manttelisolulyfomia 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 heiketyksessä (< 50 ml/min) lenalidomidin kokonaispuhdistuma pienenee samassa suhteessa ja johtaa AUC-arvon suurenemiseen. AUC suureni kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla noin 2,5-kertaiseksi, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 4-kertaiseksi ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkimuspotilailla 5-kertaiseksi verrattuna niiden tutkimuspotilaiden ryhmään, jossa munuaisten toiminta oli normaali tai esiintyi lievää munuaisten vajaatoimintaa. Lenalidomidin puoliintumisaika pidentyi noin 3,5 tunnista henkilöillä, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min, yli 9 tuntiin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt arvoon < 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan muuttanut lenalidomidin oraalista imeytymistä. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli samankaltainen terveillä koehenkilöillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Yhden 4 tunnin kestoisen dialyysihoitokerran aikana elimistöistä poistui noin 30 % lääkevalmisteesta. Suositellut annosmuutokset munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kuvataan kohdassa 4.2.

### Maksan vajaatoiminta

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

### Muut sisäsyntyiset tekijät

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



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Alkion/sikiön kehitystä selvittänyt tutkimus suoritettiin apinoilla, 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 (värjäytyminen, punaisia pesäkkeitä eri elimissä, vähäistä väritöntä massaa eteiskammion yläpuolella, pieni sappirakko, epämuodostunut pallea 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 naarailla. Suurimman haitattoman annoksen (*no observed adverse effect level, NOAEL*) katsottiin olevan alle 75 mg/kg/vrk, mikä on noin 25 kertaa suurempi kuin AUC-altistukseen perustuva ihmisen vuorokausialtistus. Apinoille toistuvasti suun kautta annettuna 4 ja 6 mg/kg/vrk enintään 20 viikon ajan sai aikaan kuolleisuutta ja merkittävää toksisuutta (huomattava painon lasku, veren puna- ja valkosolujen sekä trombosyyttien väheneminen, monielinverenvuoto, maha-suolikanavan tulehdus sekä imukudos- ja luuydinatrofia). Apinoille toistuvasti suun kautta annettu 1 ja 2 mg/kg/vrk enintään yhden vuoden ajan aiheutti korjautuvia muutoksia luuytimen soluihin, myeloidisten/erytroidisten solujen suhteen vähäistä pienenemistä ja kateenkorvan surkastumista. Lievää veren valkosolumäärän suppressiota havaittiin annoksella 1 mg/kg/vrk, mikä vastaa suurin piirtein samaa annosta ihmisellä perustuen AUC-vertailuihin.

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Natriumstearyylifumaraatti

## Kapselin kuori

### Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat, ja Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Indigokarmiini (E 132)

### Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

### Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiini (E132)

Liivate

### Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat, ja Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

Titaanidioksidi (E 171)

Liivate

## Painomuste

Shellakka

Propyleeniglykoli (E1520)

### Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat ja Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

Musta rautaoksidi (E 172)

Kaliumhydroksidi

### Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat ja Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat

Punainen rautaoksidi (E172)

Simetikoni

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat ja Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 7 kovaa kapselia.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat; Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat ja Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

Perforoidut, yksittäispakatut PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 7 × 1 kovaa kapselia.

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 21 kovaa kapselia.

Perforoidut, yksittäispakatut PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 21 × 1 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Terveystieteiden 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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1490/001  
EU/1/20/1490/002  
EU/1/20/1490/003  
EU/1/20/1490/004  
EU/1/20/1490/005  
EU/1/20/1490/006

EU/1/20/1490/007  
EU/1/20/1490/008  
EU/1/20/1490/009  
EU/1/20/1490/010  
EU/1/20/1490/011  
EU/1/20/1490/012  
EU/1/20/1490/013  
EU/1/20/1490/014  
EU/1/20/1490/015  
EU/1/20/1490/016  
EU/1/20/1490/017  
EU/1/20/1490/018  
EU/1/20/1490/019  
EU/1/20/1490/020  
EU/1/20/1490/021  
EU/1/20/1490/022  
EU/1/20/1490/023  
EU/1/20/1490/024  
EU/1/20/1490/025  
EU/1/20/1490/026

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 Joulukuuta 2020

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

McDermott Laboratories Ltd trading as Gerard Laboratories, Irlanti  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irlanti

Mylan Hungary Kft, Unkari  
Mylan utca 1, Komárom, 2900, Unkari

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Saksa

Lääkevalmisteiden 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 EDELITYKSET

### • **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 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 moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma tulee toimittaa viimeistään {CHMP:n hyväksymään ajankohtaan mennessä}.

### • **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

1. Myyntiluvan haltijan tulee sopia kontrolloidun jakelujärjestelmän yksityiskohdista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja ohjelma tulee ottaa käyttöön kansallisesti, jotta voidaan varmistaa, että:
  - ennen lääkkeen määräämistä (ja joissain tapauksissa ennen lääkkeen antamista, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen sopimuksen mukaan) kaikille terveydenhuollon ammattilaisille,

- jotka aikovat määrätä (tai antaa) Lenalidomide Mylania, lähetetään lääkäreille tarkoitettu tietopaketti, joka sisältää seuraavat tiedot:
- koulutuspakkaus terveydenhuollon ammattilaisille
  - koulutusessitteet potilaille
  - potilaskortit
  - valmisteyhteenvedo, pakkausseloste ja myyntipäällysmarkinnat.
2. Myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa raskauden ehkäisyohjelma kussakin jäsenmaassa. Raskauden ehkäisyohjelman yksityiskohdat tulee sopia kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kussakin jäsenvaltiossa ja ne tulee käynnistää ennen tuotteen markkinoille tuloa.
3. 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 hyväksytyjen käyttöaiheiden annostusohjelmien mukaisesti
  - 4 viikon hoito naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
  - 12 viikon hoito miehille sekä naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi
- sikiöaltistumisen välttämisen tarve lenalidomidin eläimille aiheuttaman teratogeenisyyden vuoksi ja lenalidomidin ihmisille odotettavasti aiheuttaman teratogeenisen vaikutuksen vuoksi mukaan lukien yhteenvedo tutkimuksen CC-5013-TOX-004 tuloksista
- ohjeet Lenalidomide Mylan -läpipainopakkauksen tai -kapselin käsittelystä terveydenhuollon ammattilaisille ja potilasta hoitaville henkilöille
- terveydenhuollon ammattilaisten velvoitteet Lenalidomide Mylanin määräyksen osalta
  - tarve tarjota potilaille kattavaa tietoa ja neuvontaa
  - potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä Lenalidomide Mylanin turvallisen käytön takaamiseksi
  - tarve tarjota potilaille asianmukainen potilaan koulutusessite ja potilaskortti.
- kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto
  - käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
  - annettavan Lenalidomide Mylanin määräämistä koskevat paikalliset maakohtaiset sopimukset
  - kuvaus manttelisolulyymfoomia sairastavien potilaiden syöpöoireiden ja -löydösten tilapäisen pahenemisen (tumour flare -reaktion) riskistä
  - kuvaus MDS-potilaiden sairauden etenemisriskistä AML:ksi, kliinisissä tutkimuksissa saavutetut yleisyysluvut mukaan lukien
  - uuden primaarikasvaimen (SPM) riskin kuvaus.
- raskauden ehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen sekä sen perusteella, voiko potilas tulla raskaaksi
  - yksityiskohtaiset ohjeet raskauden ehkäisyohjelman toteuttamiseen
  - määritelmä naisista, jotka voivat tulla raskaaksi, ja toimenpiteet, jotka lääkärin tulee suorittaa epävarmassa tilanteessa.
- turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
  - sikiöaltistumisen välttämisen tarve
  - raskauden ehkäisyohjelman kuvaus
  - riittävän ehkäisyn tarve (vaikka naisella olisi ollut amenorrea) ja riittävän ehkäisyn määritelmä
  - raskaustestien suorittamisohjelma
    - neuvonta sopivista testeistä
    - ennen hoidon aloittamista
    - hoidon aikana ehkäisymenetelmään perustuen
    - hoidon päätyttyä

- Lenalidomide Mylanin 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 sukupuoliyhteys on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (vaikka mies olisi steriloitu vasektomiolla)
    - Lenalidomide Mylan -hoidon aikana
    - vähintään 7 vuorokauden ajan viimeisen annoksen jälkeen
  - välitön ilmoitusvelvollisuus hoitavalle lääkärille, mikäli hänen kumppaninsa tulee raskaaksi Lenalidomide Mylanin käytön aikana tai pian Lenalidomide Mylanin käytön lopettamisen jälkeen
- vaatimukset mahdollisen raskauden yhteydessä
  - ohje keskeyttää Lenalidomide Mylanin 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 raportointilomakkeet

### Koulutusesitteet potilaille

Potilaille tarkoitettuja koulutusesitteitä tulee olla kolmea tyyppiä:

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

Kaikkien potilasesitteiden tulee sisältää seuraavat elementit:

- lenalidomidi on teratogeeninen eläimille ja on odotettavasti teratogeeninen ihmisille
- potilaskortin ja sen välttämättömyyden kuvaus
- käyttämättömien lääkkeiden hävittäminen
- lenalidomidin käsittelyohjeet potilaille, hoitajille ja perheenjäsenille
- annettavan Lenalidomide Mylanin määräämistä koskevat kansalliset tai muut sovellettavat erityissopimukset
- potilas ei saa antaa Lenalidomide Mylania toiselle henkilölle
- potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana (annon keskeytykset mukaan lukien), eikä vähintään 7 vuorokauden Lenalidomide Mylan -hoidon päättymisen jälkeen
- potilaan tulee kertoa lääkärilleen haittavaikutuksista

Asiannukaisen 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 munanjohdinstertilisaatio on varmistettu
  - hoidon päätyttyä
- Lenalidomide Mylanin 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 Mylan -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 Mylan -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 JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 kovaa kapselia

7 x 1 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/001 7 kapselia  
EU/1/20/1490/002 21 kapselia  
EU/1/20/1490/003 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/019 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

21 × 1 kovaa kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/004 21 kapselia  
EU/1/20/1490/005 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/020 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 kovia kapselia

7 x 1 kovia kapselia

21 kovia kapselia

21 x 1 kovia kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/006 7 kapselia  
EU/1/20/1490/007 21 kapselia  
EU/1/20/1490/008 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/021 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 kovaa kapselia

7 x 1 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

21 x 1 kovaa kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/009 21 kapselia  
EU/1/20/1490/010 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/022 7 kapselia  
EU/1/20/1490/023 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 x 1 kovaa kapselia

21 kovaa kapselia

21 × 1 kovaa kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/011 21 kapselia  
EU/1/20/1490/012 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/024 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 kovia kapselia

7 x 1 kovia kapselia

21 kovia kapselia

21 × 1 kovia kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/013 7 kapselia  
EU/1/20/1490/014 21 kapselia  
EU/1/20/1490/015 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/025 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat  
lenalidomidi

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

Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

7 kovia kapselia

7 x 1 kovia kapselia

21 kovia kapselia

21 x 1 kovia kapselia

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

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**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 Lenalidomide Mylanin raskaudenehkäisyohjelmaa.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1490/016 7 kapselia  
EU/1/20/1490/017 21 kapselia  
EU/1/20/1490/018 21 x 1 kapselia (kerta-annos)  
EU/1/20/1490/026 7 x 1 kapselia (kerta-annos)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit  
lenalidomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Suun kautta



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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 Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lenalidomide Mylan -valmistetta
3. Miten Lenalidomide Mylan -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lenalidomide Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Lenalidomide Mylan on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Lenalidomide Mylan on**

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

Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään aikuisille seuraavien sairauksien hoitoon:

- multippeli myelooma
- myelodysplastiset oireyhtymät
- manttelisolulyymfooma
- 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.

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

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

Tällaisessa tilanteessa Lenalidomide Mylan -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 Mylan -valmistetta käytetään yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, joita voivat olla:

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

Näitä muita lääkkeitä otetaan hoidon alussa, minkä jälkeen jatketaan pelkästään Lenalidomide Mylan -valmisteen ottamista.

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

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiempaa hoitoa

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

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

### **Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS)**

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

Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yksinään aikuisille potilaille, joilla on todettu myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS), kun kaikki seuraavat kohdat pätevät:

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

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

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

### **Manttelisolulyymfooma (MCL)**

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

Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yksinään aikuisille potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu muilla lääkkeillä.

### **Folikulaarinen lymfooma (FL)**

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

Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yhdessä rituksimabi-nimisen lääkkeen kanssa sellaisille aikuisille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa folikulaariseen lymfoomaan.

Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yksinään aikuisille potilaille, joita on aikaisemmin hoidettu muilla lääkkeillä.

### **Miten Lenalidomide Mylan vaikuttaa**

Lenalidomide Mylan 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 Mylan -valmistetta**

**Lue kaikkien Lenalidomide Mylan -valmisteen kanssa yhdessä otettavien lääkevalmisteiden pakkausselosteet ennen kuin Lenalidomide Mylan -hoito aloitetaan.**

### **Älä ota Lenalidomide Mylan -valmistetta**

- jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, **sillä Lenalidomide Mylan -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 Mylan -valmistetta. Käänny lääkärin puoleen, jos olet epävarma.

### **Varoitukset ja varotoimet**

**Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Lenalidomide Mylan -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 Mylan 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 Mylan -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 yleisoreiseksi eosinofiiliseksi oireyhtymäksi (DRESS) tai lääkeyliherkkysoireyhtymäksi (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 lenalidomidihoitoa, kerro lääkärille, jos näissä oireissa tapahtuu muutoksia.
- hengenahdistusta, väsymystä, huimausta, rintakipua, nopeampaa sydämensyketä 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 Mylan -hoitoa ja sen aikana. Syy tähän on, että Lenalidomide Mylan saattaa aiheuttaa infektiota ehkäisevien (veren valkosolujen) ja verenhytytmistä edistävien verisolujen (verihytuleiden) 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 lenalidomidihoitoa ja sen aikana.

### Lenalidomide Mylan -valmistetta ottavat potilaat, joilla on myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS)

Jos sinulla on jokin myelodysplastinen oireyhtymä, saatat olla tavallista alttiimpi akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML) kutsutun, pidemmälle edenneen sairauden kehittymiselle. Lisäksi ei tiedetä, miten Lenalidomide Mylan vaikuttaa akuutin myelooisen leukemian kehittymisriskiin. Lääkäri saattaa siksi tehdä sinulle kokeita havaitakseen merkkejä, joiden avulla voidaan paremmin ennustaa, kuinka todennäköistä on, että saat akuutin myelooisen leukemian Lenalidomide Mylan -hoidon aikana.

### Lenalidomide Mylan -valmistetta ottavat potilaat, joilla on manttelisolulyymfooma (MCL)

Lääkäri pyytää sinua käymään verikokeissa

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

### Lenalidomide Mylan -valmistetta ottavat potilaat, joilla on folikulaarinen 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 tuumorinajoamisoireyhtymäksi).

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

Lääkäri voi muuttaa saamaasi Lenalidomide Mylan -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 Mylan -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 Mylan**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhailtaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tämä johtuu siitä, että Lenalidomide Mylan voi muuttaa joidenkin muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Lenalidomide Mylan -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 Mylan -valmistetta käyttävät naiset

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

##### Lenalidomide Mylan -valmistetta käyttävät miehet

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

#### **Imetys**

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

#### **Ehkäisy**

##### Lenalidomide Mylan -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 ehkäisy menetelmistä.

#### Lenalidomide Mylan -valmistetta käyttävät miehet

Lenalidomide Mylan erittyy ihmisen siemennesteeseen. Jos naispuolinen kumppanisi on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä hän käytä tehokasta ehkäisy menetelmää, 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, kierto huimausta tai näkösi on sumentunut Lenalidomide Mylan -valmisteen ottamisen jälkeen.

#### **Lenalidomide Mylan sisältää natriumia**

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

### **3. Miten Lenalidomide Mylan -valmistetta otetaan**

Lenalidomide Mylan -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen, jolla on kokemusta multippelin myelooman, myelodysplastisten oireyhtymien (MDS), manttelisolulymfooman (MCL) tai follikulaarisen lymfooman (FL) hoidosta.

- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille ei voida tehdä luuydinsiirtoa, Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 1, ”Mihin Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään”)
- Hoidettaessa niiden potilaiden multippelia myeloomaa, joille on tehty luuydinsiirto, tai hoidettaessa myelodysplastisia oireyhtymiä (MDS) tai manttelisolulymfoomaa (MCL) sairastavia potilaita, Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yksinään.
- Hoidettaessa follikulaarista lymfoomaa sairastavia potilaita, Lenalidomide Mylan -valmistetta käytetään yhdessä rituksimabi-nimisen lääkkeen kanssa.

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

Jos otat Lenalidomide Mylan -valmistetta yhdistelmänä muiden lääkkeiden kanssa, katso lisätietoja näiden lääkkeiden käytöstä ja vaikutuksista niiden pakkausselosteista.

#### **Hoitosykli**

Lenalidomide Mylan -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 lääkkeitä
- 21 päivän hoitosyklin päätyttyä aloitetaan uusi 21 päivän sykli.

TAI

Lenalidomide Mylan -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 lääkkeitä
- 28 päivän hoitosyklin päätyttyä aloitetaan uusi 28 päivän sykli.

### **Kuinka paljon Lenalidomide Mylan -valmistetta otetaan**

Ennen kuin aloitat hoidon lääkäri kertoo sinulle:

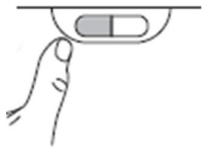
- kuinka paljon Lenalidomide Mylan -valmistetta sinun pitää ottaa
- kuinka paljon Lenalidomide Mylan -valmisteen kanssa yhdistelmänä otettavia lääkkeitä sinun pitää ottaa, jos ollenkaan
- minä hoitosyklin päivinä sinun pitää ottaa mitäkin lääkettä.

### **Miten ja milloin Lenalidomide Mylan -valmistetta otetaan**

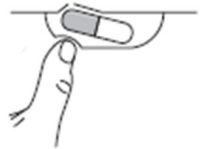
- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Älä riko, avaa tai pureskele kapseleita. Jos rikkiäisestä Lenalidomide Mylan -kapselista joutuu jauhetta iholle, pese iho välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Terveystuon ammattilaisten, huoltajien ja perheenjäsenten on käytettävä kertakäyttökäsineitä käsitellessään läpipainolevyjä tai kapseleita. Käsineet on sen jälkeen riisuttava varovasti ihoaltistuksen välttämiseksi, laitettava suljettavaan polyeteenimuovipussiin ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kädet 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 Mylan hoito -ohjelman mukaisina päivinä suurin piirtein samaan aikaan päivästä.

### **Lääkkeen ottaminen**

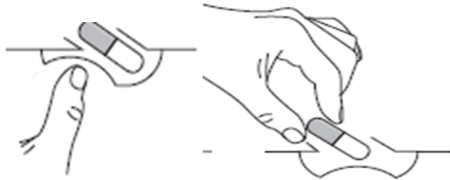
Kapselin poistamiseksi läpipainopakkauksesta:



- Paina vain toisesta päästä kapselia ja työnnä se folion läpi



- Älä paina kapselin keskeltä, sillä se voi silloin rikkoutua.



### **Lenalidomide Mylan -hoidon kesto**

Lenalidomide Mylan 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 Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat Lenalidomide Mylan -kapseleita enemmän kuin sinulle on määrätty, kerro siitä välittömästi lääkärille.

### **Jos unohdat ottaa Lenalidomide Mylan -valmistetta**

Jos unohdat ottaa Lenalidomide Mylan -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 Mylanin 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 lääkeyliherkkyysoireyhtymä). 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, lihaskipua, sekavuutta tai väsymystä, jotka saattavat johtua korkeasta veren kalsiumpitoisuudesta.

Lenalidomide Mylan saattaa vähentää infektioita ehkäisevien veren valkosolujen määrää sekä veren hyytymistä edistävien verisolujen (verihiutaleiden) määrää, mikä voi aiheuttaa verenvuotohäiriöitä, esim. nenäverenvuotoa ja mustelmia. Lenalidomide Mylan 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 Mylan -hoidon yhteydessä olla suurentunut. Siksi lääkärin tulee huolellisesti arvioida hyöty ja riski, kun hän määrää sinulle Lenalidomide Mylan -valmistetta.

##### **Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):**

- veren punasolujen määrän väheneminen, mikä voi aiheuttaa väsymykseen ja heikotukseen johtavaa anemiaa
- ihottumat, kutina
- lihaskrampit, lihaskipua, 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, makuistinten 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 verenhyytymistä keuhkoissa eli keuhkoemboliasta)
- kaikentyypiset infektiot mukaan lukien nenän sivuonteloiden infektio, keuhko- ja ylähengitystieinfektio
- hengenahdistus
- näön sumentuminen tai heikentyminen
- silmän sumentuminen (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.

**Yleisiä** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- punasolujen tuhoutuminen (hemolyyttinen anemia)
- tietyntyyppiset 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 erityys tai virtsanpidätyskyvyttömyys
- verivirtsaisuus
- hengenahdistus, erityisesti makuulla ollessa (joka saattaa olla sydämen vajaatoiminnan oire)
- erektiovaikeudet
- aivohalvaus, pyörtyminen, kiertohuimaus (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
- sapsen 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 harvinaisia** (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- kallonsisäinen verenvuoto
- verenkiertohäiriöt
- verenpaineen nousu keuhkoja syöttävien verisuonten sisällä (keuhkoverenpainetauti)
- näköaistin menetys
- sukupuolivietin (libidon) menetys
- suurien virtsamäärien erityis, 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
- munuaissolvauriot (munuaistiehyiden 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 sydänrytmin muutoksiin, kouristuskohtauksiin ja joskus kuolemaan.

**Tuntemattomia** (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 keuhkokuostulehduksen aiheuttamia oireita
- lihaskudoksen hajoamista (lihaskipua, -heikkoutta tai -turvotusta), josta voi aiheutua munuaisiongelmia (rbdomyolyysi), on havaittu harvinaisina tapauksina, joista osa on ilmaantunut, kun lenalidomidia on annettu yhdessä jonkin statiinin (veren kolesterolipitoisuutta pienentävän lääkkeen) kanssa
- pienten verisuonten tulehduksen aiheuttama ihosairaus, johon liittyy nivelkipua ja kuumetta (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- mahalaukun seinämän tai suolenseinämän rikkoutuminen. Tämä voi johtaa erittäin vakavaan infekioon. Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy voimakasta vatsakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, verisiä ulosteita tai muutoksia suolen toiminnassa
- virusinfektiot, mukaan lukien vyöruusu (virusinfektio, joka aiheuttaa kivuliaan rakkulaisen ihottuman) ja hepatiitti B -infektion uusiutuminen (voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta,

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

- kiinteän elinsiirteen (kuten munuaisen, sydämen) hyljintä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Lenalidomide Mylan -valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakauksessa tai kartonkikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30°C.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä avaamisesta.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Lenalidomide Mylan sisältää**

#### Lenalidomide Mylan 2,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 2,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti
  - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) ja indigokarmiini (E132)
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

#### Lenalidomide Mylan 5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti
  - kapselin kuori: titaanidioksidi (E 171), liivate
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172).

#### Lenalidomide Mylan 7,5 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 7,5 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyylifumaraatti
  - kapselin kuori: keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E171), liivate
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), musta rautaoksidi (E 172) ja kaliumhydroksidi.

#### Lenalidomide Mylan 10 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 10 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyyylifumaraatti
  - kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi ja keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E 132)
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), musta rautaoksidi (E 172) ja kaliumhydroksidi.

#### Lenalidomide Mylan 15 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 15 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyyylifumaraatti
  - kapselin kuori: titaanidioksidi (E 171), liivate
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), punainen rautaoksidi (E172) ja simetikoni.

#### Lenalidomide Mylan 20 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 20 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyyylifumaraatti
  - kapselin kuori: keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi, indigokarmiini (E 132), liivate
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), punainen rautaoksidi (E172) ja simetikoni.

#### Lenalidomide Mylan 25 mg kapselit, kovat:

- Vaikuttava aine on lenalidomidi. Yksi kapseli sisältää 25 mg lenalidomidia.
- Muut aineet ovat:
  - kapselin sisältö: esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumstearyyylifumaraatti
  - kapselin kuori: titaanidioksidi (E 171), liivate
  - painomuste: shellakka, propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E 172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg kovat kapselit ovat vihreä-valkoisia 14 mm:n kapseleita (koko 4), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 2.5”.

Lenalidomide Mylan 5 mg kovat kapselit ovat valkoisia 18 mm:n kapseleita (koko 2), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 5”.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg kovat kapselit ovat vaaleanharmaa-valkoisia 18 mm:n kapseleita (koko 2), joissa on merkintä ”MYLAN/LL7.5”.

Lenalidomide Mylan 10 mg kovat kapselit ovat vihreä-vaaleanharmaita 22 mm:n kapseleita (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 10”.

Lenalidomide Mylan 15 mg kovat kapselit ovat valkoisia 22 mm:n kapseleita (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL15”.

Lenalidomide Mylan 20 mg kovat kapselit ovat vihreä-valkoisia 22 mm:n kapseleita (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 20”.

Lenalidomide Mylan 25 mg kovat kapselit ovat valkoisia 22 mm:n kapseleita (koko 0), joissa on merkintä ”MYLAN/LL 25”.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg ja 25 mg kovat kapselit toimitetaan 7 kovaa kapselia sisältävissä läpipainopakkauksissa.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ja 25 mg kovat kapselit toimitetaan 21 kovaa kapselia sisältävissä läpipainopakkauksissa ja 7 x 1 tai 21 x 1 kovaa kapselia sisältävissä perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13,  
Irlanti

#### **Valmistaja**

McDermott Laboratories toiminimellä Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanti

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,  
Saksa

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Τηλ: +30 210 993 6410

Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Mylan S.A.S

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel.: + 351 21 412 72 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: +357 2220 7700

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8630 19 00

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.