

TIETOA TERVEYDENHUOLLON HENKILÖSTÖLLE

Täydellinen informaatio, ks. valmisteyhteenveto Revlimid®-valmisteelle (lenalidomidi)



Revlimid[®]
(lenalidomidi)

3	Johdanto
5	Käyttöaiheet
6	Vasta-aiheet
6	Terveydenhuollonhenkilöstönvelvollisuudet Revlimid-valmistettämäärättäessä
6	Koulutusmateriaalia
7	Kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto
7	Myelosuppressio
10	Äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma
15	Multippeli myelooma potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa
16	Myelodysplastiset oireyhtymät
18	Manttelisolulyymfooma
19	Suosittelavat annosmuutokset potilailla, joilla esiintyy muuta toksisuutta
20	Laskimo- ja valtimotromboemboliat
21	Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat
21	Multippeli myelooma
22	Myelodysplastiset oireyhtymät
23	Maksan vajaatoiminta
23	Perifeerinen neuropatia
24	Syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen
24	Allergiset reaktiot
24	Vakavat ihoreaktiot
24	Uudet primaarikasvaimet
26	Pienen ja keskisuuren (riskitason 1) riskin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi (AML)
26	Infektio neutropenian kanssa tai ilman neutropeniaa
27	Maksahäiriöt
28	Käyttämättömät lääkkeet
28	Verenluovutus
28	Jakelu
28	Raskauden ehkäisyohjelma
30	Naiset, jotka eivät voi tulla raskaaksi
30	Turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
32	Turvallisuustiedot miehille
32	Revlimid-valmisteen jakelun valvonta
33	Toimenpiteet mikäli potilaan epäillään tulleen raskaaksi
33	Haittavaikutusten raportointi
34	Yhteystiedot
34	Liitteet

Johdanto

- Lenalidomidi on rakenteellisesti sukua talidomidille. Talidomidi on lääkeaine, jolla on teratogeenisiä vaikutuksia ihmiselle ja joka aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia epämuodostumia sikiölle. Alkion/sikiön kehitystä tutkinut tutkimus suoritettiin apinoilla, joille annettiin enimmillään annoksena 4 mg/kg/vrk. Tutkimuksessa todettiin, että lenalidomidi aiheutti epämuodostumia (lyhyet raajat, taipuneet sormet, ranteet ja/ tai häntä, ylimääräiset tai puuttuvat sormet tai varpaat) lääkettä raskauden aikana saaneiden naaraspuolisten apinoiden jälkeläisissä. Talidomidi aiheutti saman tyyppisiä epämuodostumia samassa tutkimuksessa. Jos Revlimid®-valmistetta käytetään raskauden aikana, teratogeeninen vaikutus on odotettavissa. Tämän vuoksi Revlimid-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Hedelmälliset naiset eivät myöskään saa käyttää valmistetta, elleivät kaikki tässä oppaassa mainitut Raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty.
- Revlimid on immunomoduloiva lääke, jonka vaikuttavan aineen nimi on lenalidomidi.
- Kahdessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (CALGB 100104 ja IFM 2005-02) ylläpitohoitoa lenalidomidilla arvioitiin äskettäin diagnosoitua multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron (ASCT). Tutkimuksessa CALGB 100104 potilaat satunnaistettiin 90–100 vuorokautta ASCT:n jälkeen suhteessa 1:1 niin, että toinen ryhmä sai lenalidomidia ja toinen ylläpitävää lumehoitoa. Ylläpitoannoksena oli 10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28 (annosta suurennettiin 3 kuukauden kuluttua enintään 15 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos annosta rajoittavaa toksisuutta ei ilmennyt), ja hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen asti. Ilman taudin etenemistä kulunutta elinaikaa (PFS) koskevat tulokset osoittivat sokkoutuksen purkamishetkellä (17.12.2009), että taudin etenemisen tai kuoleman riski oli lenalidomidiryhmässä 62 % pienempi kuin lumeryhmässä. Riskisuhde oli 0,38 (95 %:n luottamusväli 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Mediaani PFS-kokonaisaika oli lenalidomidihaarassa 33,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli ei arvioitavissa [NE], NE) ja lumehaarassa 19,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 16,2, 25,6). Päivitetty PFS-aika katkaisujankohtana 1.2.2016 oli lenalidomidihaarassa edelleen pidempi (riskisuhde = 0,61; $p < 0,001$). Tutkimuksessa IFM 2005-02 potilaat, jotka olivat saaneet ASCT:n ja saavuttaneet vähintään stabiilin tautivasteen hematologisen toipumisen aikana, satunnaistettiin suhteessa 1:1 siten, että he saivat joko lenalidomidia tai ylläpitävää lumehoitoa (10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosykliden vuorokausina 1–28; annosta suurennettiin 3 kuukauden kuluttua enintään 15 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos annosta rajoittavaa toksisuutta ei ilmennyt) kahden lenalidomidikonsolidaatiojakson (25 mg/vrk, 28 vuorokauden mittaisen syklin vuorokausina 1–21) jälkeen. Hoitoa

oli määrä jatkaa taudin etenemiseen asti. Tutkimuksen sokkoutus purettiin tiedonvalvontakomitean suositusten mukaisesti, kun PFS:n esisuunnitellun väliaika-analyysin kynnys oli ylitetty. Sokkoutuksen purkamisen jälkeen lumehoitoa saaneita potilaita ei siirretty lenalidomidihoitoon ennen taudin etenemistä. Lenalidomidihaara lopetettiin ennakoivana turvallisuustoimenpiteenä, kun uusien primaarikasvainten (SPM)määrissä havaittiin epätasapaino ryhmien välillä. PFS-tulokset osoittivat sokkoutuksen purkamishetkellä eli esisuunnitellun väliaika-analyysin jälkeen, katkaisu 7.7.2010 (31,4 kuukauden seuranta), että taudin etenemisen tai kuoleman riski oli lenalidomidiryhmässä 48 % pienempi kuin lumeryhmässä. Riskisuhde oli 0,52 (95 %:n luottamusväli 0,41, 0,66; $p < 0,001$). Mediaani PFS-kokonaisaika oli lenalidomidihaarassa 40,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli 35,7, 42,4) ja lumehaarassa 22,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 20,7, 27,4). Päivitetty PFS-aika tietojen päivitys ajankohtana 1.2.2016 (96,7 kuukauden seuranta) oli lenalidomidihaarassa edelleen pidempi (riskisuhde = 0,57; $p < 0,001$).

- Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa (MM-020) sairastavilla potilailla verrattiin lenalidomidin ja pieni-annoksen deksametasonin yhdistelmää (Rd) kahden eripituaisen hoitojakson aikana (ts. taudin etenemiseen [Rd-haara] asti tai 18:aan 28 päivän hoitosykliin asti [72 viikkoa, Rd18-haara]) melfalaanin, prednisonin ja talidomidin (MPT) yhdistelmään enintään 12:n 42 päivän hoitosyklin aikana (72 viikkoa). Tutkimus osoitti, että Rd-hoitoa saaneilla potilailla ilman taudin etenemistä kulunut aika (PFS) oli tilastollisesti merkittävästi pidempi kuin MPT-hoitoa saaneilla. Suhteellinen riski oli 0,69 ($p < 0,001$).
- Toisessa vaiheen III tutkimuksessa äskettäin diagnosoiduilla multippelia myeloomaa (MM-015) sairastavilla potilailla arvioitiin lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta yhdessä melfalaanin ja prednisonin (MPR) kanssa ylläpitävän lenalidomidimonoterapian kanssa taudin etenemiseen asti tai ilman ylläpitävää lenalidomidimonoterapiaa, verrattuna melfalaanin ja prednisonin tehoon ja turvallisuuteen, enintään 9 hoitosyklin aikana. Tutkimus osoitti, että potilailla, jotka saivat MPR+R-hoitoa, ilman taudin etenemistä kulunut aika (PFS) oli tilastollisesti merkittävästi pidempi kuin MP+-hoitoa (melfalaani, prednisoni, lumelääke + ylläpitävä lumehoito) saaneilla potilailla. Suhteellinen riski oli 0,37 ($p < 0,001$).*
- Vaiheen III:n kliiniset tutkimukset multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, mediaaniaika taudin etenemiseen (TTP) oli 60,1 viikkoa potilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia, verrattuna 20,1 viikkoon potilailla, jotka saivat lumelääkettä/deksametasonia. Ilman taudin etenemistä kulunut mediaaniaika oli 48,1 viikkoa potilailla, jotka saivat lenalidomidia/deksametasonia, verrattuna 20,0 viikkoon potilailla, jotka saivat lumelääkettä/deksametasonia.*

* Valmisteyhteenvedon mukainen teksti.

- Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (MDS-004) myelodysplastisia oireyhtymiä sairastavilla potilailla huomattavasti suurempi osa saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, joka oli riippumattomuus verensiirroista (> 182 vuorokautta), 10 mg:n lenalidomidihoidon yhteydessä verrattuna lumelääkkeeseen (55,1 % vs. 6,0 %). Ajan mediaani riippumattomuuteen verensiirroista oli 10 mg:n lenalidomidihoidon 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.*
- Vaiheen II lenalidomiditutkimuksessa (N = 170), jossa verrokkina oli tutkijan valinnan mukaan klorambusiili-, sytarabiini-, rituksimabi-, fludarabiini- tai gemitabiinimonoterapia (N = 84), manttelisolulyymfoomia (MCL) sairastavien potilaiden, joilla edellinen hoito oli ollut refraktorinen tai tauti oli uusiutunut 1–3 kertaa (tutkimus MCL-002), mediaani PFS oli lenalidomidiryhmässä merkittävästi parempi kuin tutkijan valitsemaa ainetta saaneessa ryhmässä (37,6 vs. 22,7 viikkoa; riskisuhde = 0,61, p = 0,004).*
- Kaikkien hedelmällisten naisten ja miesten tulee saada neuvontaa raskauden ehkäisyn välttämättömyydestä (Tarkastuslistat neuvontaa varten sisältyvät koulutuspakkaukseen).
- Potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä Revlimid-valmisteen turvallisen käytön takaamiseksi.
- Potilaille tulee antaa potilasesite ja potilaskortti.

Käyttöaiheet

- Revlimid monoterapiana on tarkoitettu ylläpitohoidoksi aikuispotilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu multippeli myelooma ja jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron.
- Revlimid yhdistelmähoitona on tarkoitettu sellaisten aiemmin hoitamattomien multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka eivät sovellu siirteeseen saajiksi.
- Revlimid deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten multippelia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

* Valmisteyhteenvetön mukainen teksti.

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

Vasta-aiheet

- Raskaana olevat naiset
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät kaikki raskauden ehkäisyohjelman ehdot täyty (ks. valmisteyhteenvedo kohdat 4.4 ja 4.6).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle

Terveydenhuollon henkilöstön velvollisuudet Revlimid-valmistetta määrättäessä

- Velvollisuus antaa potilaille helposti ymmärrettävää neuvontaa.
- Potilaiden tulee pystyä noudattamaan määräyksiä Revlimid-valmisteen turvallisen käytön takaamiseksi.
- Velvollisuus antaa potilaille asianmukainen potilasesite ja potilaskortti.

Koulutusmateriaalia

- Tietoa terveydenhuollon henkilöstölle
- Potilasesitteet
- Haittavaikutusten raportointilomake
- Ilmoituslomake raskaudesta
- Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste
- Potilaskortit

- Potilastarkastuslistat
- Raskauden ehkäisyohjelman algoritmi

voi tilata alla mainitusta osoitteesta:

Celgene OY
Äyritie 18
01510 Vantaa

Puh: 09 774 21 500

Sähköposti: medinfo.fi@celgene.com

Kaikkia potilaita koskeva turvallisuustieto

Myelosuppressio

- Neutropenia ja trombosytopenia kuuluvat Revlimid-hoidon tärkeimpiin annosta rajoit-taviin toksisuuksiin.
- Sytopenioita tulee seurata määrittämällä täydellinen verenkuvaa, valkosolujen eritte-lylaskenta, trombosyyttilaskenta ja hemoglobiini mukaan lukien, sekä hematokriitti ennen hoidon alkua, joka viikko lenalidomidihoidon kahdeksan ensimmäisen viikon aikana ja kuukausittain sen jälkeen. Manttelisolulymfoomapotilaita on seurattava 2 vii-
kon välein hoitosykleissä 3 ja 4 ja sen jälkeen jokaisen syklin alussa. Annosta saattaa olla tarpeen pienentää. Neutropenian ilmaantuessa lääkärin tulee harkita kasvutekijöi-
den käyttöä potilaan hoitoon. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi kuume-
jaksoista. Lenalidomidin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden samanaikai-
sessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

Äskettäin diagnosoidut multippelia myelooma sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet autologisen kantasolusiirron ja siihen ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia

- Tutkimuksessa CALGB 100104 haittavaikutuksia raportoitiin suuriannoksisen mel-
falaanihoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeen sekä ylläpitohoitovaiheessa.
Toisessa analyysissä havaittiin tapahtumia, jotka ilmenivät ylläpito-hoidon aloittamisen
jälkeen. IFM2005-02 tutkimuksessa ilmoitettiin ainostaan ylläpito-vaiheen aikaiset
haittavaikutukset.
- Yleisesti ottaen näissä kahdessa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin lenalidomidia
ylläpitohoitona äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla autologisen

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

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

Äskettäin diagnosoidut multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka saivat lenalidomidihoidoa yhdistelmänä pieniannoksisen deksametasonin kanssa

- Lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (8,5 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoitoon (15 %). 4. asteen kuumeista neutropeniaa havaittiin harvoin (0,6 % Rd- ja Rd18-hoidossa vs. 0,7 % MPT-hoidossa).
- Lenalidomidin ja pieniannoksisen deksametasonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy pienempi 3. ja 4. Asteen trombositopenian esiintyvyys (8,1 % Rd- ja Rd18-hoidossa) verrattuna MPT-hoitoon (11,1 %).

Äskettäin diagnosoidut multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka eivät sovellu siirteen saajiksi ja joita hoidetaan lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmällä

- Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 4. asteen neutropenian esiintyvyys (34,1 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoittoon (7,8 %). Myös 4. asteen kuumeisen neutropenian esiintyvyyden havaittiin olevan suurempi (1,7 % MPR+R/MPR+p-hoidossa vs. 0,0 % MPp+p-hoidossa).
- Lenalidomidin, melfalaanin ja prednisonin yhdistelmän käyttöön äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden hoitoon liittyy suurempi 3. ja 4. asteen trombosytopenian esiintyvyys (40,4 % MPR+R/MPR+p-hoidossa) verrattuna MPp+p-hoittoon (13,7 %).

Multippelia myeloomaa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

- Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy 4. asteen neutropenian ilmaantuvuus 5,1 % verrattuna 0,6 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista. 4. asteen kuumeisia neutropeniajaksoja havaittiin harvoin, 0,6 %:lla lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 0,0 %:iin lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista.
- Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla 3. asteen ja 4. asteen trombosytopenian suurentunut ilmaantuvuus (9,9 %:lla 3. asteen trombosytopeniaa ja 1,4 %:lla 4. asteen trombosytopeniaa lenalidomidilla ja deksametasonilla hoidetuista potilaista verrattuna 2,3 %:iin 3. asteen trombosytopeniaa ja 0,0 %:iin 4. asteen trombosytopeniaa lumelääkkeellä ja deksametasonilla hoidetuista potilaista).

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

Manttelisolulymfooma

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

Äskettäin diagnosoitu multipeli myelooma

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

- Ylläpitohoito lenalidomidilla tulee aloittaa vasta, kun potilas on hematologisesti toipunut riittävästi autologisen kantasolusiirron jälkeen eikä hänellä ole todettu taudin etene- mistä. Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (Absolute Neutrophil Counts, ANC) on $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä on $< 75 \times 10^9/l$.
- Suositeltu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta jatkuvasti (28 vuoro- kauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–28), kunnes sairaus etenee tai kunnes potilas ei enää siedä hoitoa. Kun ylläpitohoitona annettavaa lenalidomidia on annettu kolme hoitosykliä, voidaan siirtyä annokseen 15 mg/vrk suun kautta, jos potilas sietää suurempaa annosta.

Annoksen pienentämisvaiheet

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

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

Trombosytopenia

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

Neutropenia

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

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

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

- Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos ANC on $< 1,0 \times 10^9/l$, ja/tai trombosyyttimäärä $< 50 \times 10^9/l$.
- Suositeltu aloitusannos on 25 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Suositeltu deksametasoninannos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1, 8, 15 ja 22. Potilaat voivat jatkaa lenalidomidi- ja deksametasonihoitoa, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa.

Annoksen pienentämisvaiheet

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

a. Kummankin valmisteiden annosta voidaan pienentää itsenäisesti.

Trombosytopenia

Trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin arvoon $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito jäljellä olevan syklin ajaksi ^a
Palaa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella seuraavassa syklissä

a. Jos annosta rajoittava toksisuus (DLT) ilmenee kunkin syklin 15. päivän jälkeen, lenalidomidin annostus on keskeytettävä vähintään jäljellä olevan 28 päivän syklin ajaksi.

Neutropenia

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Toistuva alenema $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

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

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

- Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos ANC on $< 1,5 \times 10^9/l$, ja/tai trombosyyttimäärä $< 75 \times 10^9/l$.
- Suositeltu aloitusannos on 10 mg/vrk lenalidomidia suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21 enintään 9 hoitosyklin ajan, 0,18 mg/kg melfalaania suun kautta 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–4 ja 2 mg/kg prednisonia sun 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 pienentämisvaiheet

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

- a. Jos neutropenia on ainoa toksisuus jollakin annostuksella, on aloitettava hoito granulosityttiryhmiä stimuloivalla tekijällä (G-CSF) ja jatkettava lenalidomidiannostusta.

Trombosytopenia

Trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin arvoon $< 25 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 25 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidi- ja melfalaanihoitoa annostuksella –1.
Toistuva alenema $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus –2 tai –3) kerran vuorokaudessa.

Neutropenia

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee ensin arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun neutropenia on ainoa havaittu toksisuus	Jatka lenalidomidihoitoa aloitusannoksella kerran vuorokaudessa
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kun havaitaan muuta annosriippuvaista hematologista toksisuutta kuin neutropeniaa	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella –1 kerran vuorokaudessa
Toistuva alenema $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella kerran vuorokaudessa

- a. Jos potilasta ei ole saanut G-CSF-hoitoa, se on aloitettava. Jatka G-CSF-hoitoa seuraavan hoitosyklin päivänä 1 tarpeen mukaan ja pidä melfalaaniannos ennallaan, jos neutropia oli ainoa annosta rajoittava tekijä. Muussa tapauksessa pienennä annostusta seuraavan hoitosyklin alussa.

Multippeli myelooma potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa

- Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos ANC on $< 1,0 \times 10^9/l$, ja/tai trombosyyttimäärä $< 75 \times 10^9/l$ tai riippuen plasmasolujen luuydinfiltraatiosta $< 30 \times 10^9/l$.
- Suositeltu aloitusannos on 25 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg sun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4, 9–12 ja 17–20 neljän ensimmäisen hoitosyklin aikana ja sitten 40 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitosyklin vuorokausina 1–4. Lääkettä määrävien lääkärin on harkittava huolellisesti käytettävän deksametasoniannoksen suuruus potilaan terveyden ja sairauden tila huomioon ottaen.

Annoksen pienentämisvaiheet

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

Trombosytopenia

Trombosyyttimäärä	Suosittelut toimenpide
Pienenee ensin arvoon $< 30 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 30 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa annostuksella –1
Tämän jälkeen aina, kun 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. Älä pienennä annosta alle 5 mg:aan kerran vuorokaudessa

Neutropenia

Neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpiteet
Pienenee 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
Toistuva alenema $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito
Palaa arvoon $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostuksella (annostus -1, -2 tai -3) kerran vuorokaudessa. Älä pienennä annosta alle 5 mg:aan kerran vuorokaudessa

Myelodysplastiset oireyhtymät

- Lenalidomidihoitoa ei saa aloittaa, jos ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä on $< 25 \times 10^9/l$.
- Suositeltu aloitusannos on 10 mg lenalidomidia suun kautta kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21.

Annoksen pienentämisvaiheet

Aloitusannos	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso -1	5,0 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28
Annostaso -2	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28
Annostaso -3	2,5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–28

Trombosytopenia

Kun verihiutalemäärä	Suosittelut 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 ≥ 7 vuorokauden aikana tai kun verihiutalemäärä palaa milloin tahansa arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostasotaso -1, -2 tai -3)

Neutropenia

Kun 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 (annostasotaso -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 1 g/dl.

Manttelisolulyfooma

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

Annoksen pienentämisvaiheet

Aloitusannos	25 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –1	20 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –2	15 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –3	10 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –4	5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21
Annostaso –5	2,5 mg kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21 ^a 5 mg joka toinen vuorokausi 28 vuorokauden mittaisten hoitosyklien vuorokausina 1–21

a. Maissa, joissa 2,5 mg:n kapselit on saatavissa.

Trombosytopenia

Kun verihiutalemäärä	Suosittelut toimenpide
pienenee arvoon $< 50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat vähintään 7 vuorokauden välein
palaa arvoon $\geq 60 \times 10^9/l$	Jatka lenalidomidihoitoa seuraavaksi pienemmällä annostasolla (annostaso –1)
Tämän jälkeen aina, kun trombosyyttimäärä pienenee alle $50 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen verenkuvat 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.

Neutropenia

Kun neutrofiilimäärä	Suosittelut toimenpide
pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ vähintään 7 vuorokauden ajaksi tai pienenee arvoon $< 1 \times 10^9/l$ ja potilaalla on samanaikaisesti kuumetta (kehon lämpötila $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) tai pienenee arvoon $< 0,5 \times 10^9/l$	Keskeytä lenalidomidihoito ja määritä täydellinen 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). Älä pienennä annosta alle annostason -5.

Suosittavat annosmuutokset potilailla, joilla esiintyy muuta toksisuutta

- Muissa asteen 3 tai 4 toksisuustapauksissa, joiden katsotaan liittyvän lenalidomidiin, hoito on lopetettava ja aloitettava uudelleen lääkärin harkinnan mukaan seuraavaksi pienemmällä annostasolla sen jälkeen, kun toksisuus on korjautunut asteeseen ≤ 2 .
- Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava, jos ilmaantuu asteen 2 tai 3 ihottumaa. Lenalidomidihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu angioedeemaa, asteen 4 ihottumaa, eksfoliativista tai rakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia. Näiden reaktioiden vuoksi lopetettua hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Laskimo- ja valtimotromboemboliat

- Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) lisääntynyt riski. Laskimotromboemboliaa havaittiin vähemmän, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa.
- Multipplela myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden lenalidomidimonoterapiaan liittyi pienempi laskimotromboembolian (pääasiassa syvien laskimotromboosien ja keuhkoembolian) riski kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla.
- Lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmään liittyy multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla valtimotromboembolian (pääasiassa sydäninfarktin ja aivoverisuonitapahtuman) lisääntynyt riski. Valtimotromboemboliaa havaittiin vähemmän, kun lenalidomidia annettiin yhdistelmänä melfalaanin ja prednisonin kanssa. Valtimotromboembolian riski oli pienempi multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat lenalidomidi monoterapiaa, kuin lenalidomidia yhdistelmähoitona saavilla multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla.
- On pyrittävä minimoimaan kaikki tromboembolian riskitekijät, joihin pystytään vaikuttamaan (esim. tupakoinnin lopettaminen, hypertension ja hyperlipidemian riittävä hallinta). Potilaita, joilla tiedetään olevan tromboembolian riskitekijöitä, mukaan lukien aiempi tromboosi, on seurattava huolellisesti.
- Myös samanaikainen erytropoieettisten aineiden antaminen tai aiemmin sairastettu tromboembolinen tapahtuma saattavat suurentaa tromboosiriskiä näillä potilailla. Sen vuoksi erytropoieettisia aineita tai muita tromboosiriskiä lisääviä aineita, kuten hormonikorvaushoitoa, tulee käyttää varoen lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää saavilla multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla. Yli 12 g/dl:n hemoglobiinipitoisuuden tulisi johtaa erytropoieettisten aineiden antamisen keskeyttämiseen.
- Profylaktista antitromboottista hoitoa on suositeltava erityisesti potilaille, joilla on erityinen veritulppavaara. Päätös profylaktisesta antitromboottisesta hoidosta tulee tehdä yksittäisen potilaan taustalla olevien riskitekijöiden huolellisen arvioinnin jälkeen.
- Jos potilaalla ilmenee tromboembolia, hoito on keskeytettävä ja on aloitettava normaali antikoagulanttihoito. Kun potilaan antikogulanttihoitossa on saavutettu vakaa tila ja kaikki tromboembolian mahdolliset komplikaatiot on hoidettu, lenalidomidihoito voidaan aloittaa uudelleen alkuperäisellä annoksella hyöty-riskiarvion perusteella. Potilaan tulee jatkaa antikoagulanttihoitoa koko lenalidomidihoidon ajan.

- Potilaita on kehoitettava tarkkailemaan tromboemboolian merkkejä ja oireita. Potilaita tulee neuvoa hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä esiintyy oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua sekä käsien ja jalkojen turvotusta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

- Lenalidomidi erittyy pääasiallisesti munuaisten kautta, minkä vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annosta valitessa. Lisäksi munuaistoiminnan seuranta on suositeltavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Annosmuutoksia ei tarvitse tehdä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien multippeliä myeloomaa, myeloplastista oireyhtymää tai manttelisolulyymfoomaa sairastavilla potilailla. Kohtalaista tai vakavaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidon alussa ja sen aikana suositellaan hoidon alussa seuraavia annosmuutoksia. Vaiheen III tutkimuksesta ei ole saatu loppuvaiheen munuaissairautta koskevia kokemuksia (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, edellyttää dialyysiä).

Multippeli myelooma

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mittaisten toistuvien hoitosyklien vuorokausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (30 ≤ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ^a
Vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ^b , 15 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysipäivinä annos tulee antaa dialyysin jälkeen

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

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

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

Myelodysplastiset oireyhtymät

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

a. Suositeltavat annoksen pienentämismuutokset hoidon aikana ja aloitettaessa hoito uudelleen hoidettaessa edellä kuvatuista 3. tai 4. asteen neutropeniasta tai trombosytopeniasta tai muuta 3. tai 4. asteen toksisuutta, jonka arvioidaan liittyvän lenalidomidiin.

Manttelisolulymfooma

Munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma)	Annosmuutos (28 vuorokauden mit- taisten toistuvien hoitosyklien vuoro- kausina 1–21)
Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ($30 \leq$ kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min)	10 mg kerran vuorokaudessa ^a
Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi ei välttämätön)	7,5 mg kerran vuorokaudessa ^b 15 mg joka toinen päivä
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, dialyysi välttämätön)	5 mg kerran vuorokaudessa. Dialyysi- päivinä annos pitää antaa dialyysin jälkeen

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

- Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa oli mukana lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ($N = 16$, kokonaisbilirubiini $> 1 - \leq 1,5 \times$ 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.
- Lenalidomidia ei ole varsinaisesti tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä erityisiä annossuosituksia ole.

Perifeerinen neuropatia

- Perifeerisen neuropatian ei havaittu lisääntyneen lenalidomidin pitkäaikaiskäytössä äskettäin diagnosoitua multipplela myeloomaa sairastavilla potilailla.

Syöpöoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen

- Kasvaimen tilapäisiä pahenemisreaktioita (TFR) on havaittu yleisesti kroonista lymfaattista leukemiaa (KLL) sairastavilla potilailla ja harvinaisissa tapauksissa lymfoomapotilailla, jotka ovat saaneet lenalidomidihoitoa. TFR-riski on erityisen suuri potilailla, joilla hoitoa edeltävä kasvainrasite on suuri. Lenalidomidihoito on aloitettava varoen näillä potilailla. Näitä potilaita on seurattava tarkkaan, ja asiaankuuluvat varotoimet on toteutettava.
- Lenalidomidihoitoa voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa ilman keskeytystä tai muutosta potilailla, joilla TFR-aste on 1 tai 2. Potilailla, joilla TFR-aste on 3 tai 4, lenalidomidihoito on keskeytettävä, kunnes TFR-aste on ≤ 1 ja potilaille voidaan antaa oireiden mukaista hoitoa TFR-asteista 1 ja 2 annettujen hoito-ohjeiden mukaan.

Allergiset reaktiot

- Allergia-/yliherkkyysoireita on raportoitu lenalidomidia saaneilla potilailla. Aiemman talidomidihoidon yhteydessä allergisen reaktion saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, koska kirjallisuudessa on raportoitu mahdollisesta lenalidomidin ja talidomidin välisestä ristireaktiosta.

Vakavat ihoreaktiot

- Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (TEN) on raportoitu. Lenalidomidihoito on lopetettava, jos ilmenee hilseilevää tai suurirakulaista ihottumaa tai epäillään SJS- tai TEN-oireyhtymää. Hoitoa ei pidä jatkaa näiden reaktioiden loputtua. Lenalidomidihoidon keskeyttämistä tai lopettamista tulee harkita muiden ihoreaktioiden yhteydessä reaktion vakavuuden perusteella. Lenalidomidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut vaikea ihottuma talidomidihoidon yhteydessä.

Uudet primaarikasvaimet

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

- Äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla autologinen kantasolusiirto ei ole mahdollinen, havaittiin uusien hematologisten primaarikasvainten (SPM) (AML-, MDS-tapauksia) 4,9-kertaista lisääntymistä potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (1,75/100 henkilövuotta), verrattuna potilaisiin, jotka saivat melfalaania yhdessä prednisonin kanssa (0,36/100 henkilövuotta).
- Uusien kiinteätuumoristen primaarikasvainten lisääntyminen oli 2,12-kertaista potilailla, jotka saivat lenalidomidia (9 hoitosykliä) yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (1,57/100 henkilövuotta), verrattuna potilaisiin, jotka saivat melfalaania yhdessä prednisonin kanssa (0,74/100 henkilövuotta).
- Potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa taudin etene- miseen tai 18 kuukauden ajan, uusien hematologisten primaarikasvainten esiintyvyys (0,16/100 henkilövuotta) ei lisääntynyt verrattuna potilaisiin, jotka saivat talidomidia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (0,79/100 henkilövuotta).
- Potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa taudin etene- miseen tai 18 kuukauden ajan, uusien kiinteätuumoristen primaarikasvainten lisään- tyminen oli 1,3-kertaista (1,58/100 henkilövuotta) verrattuna potilaisiin, jotka saivat talidomidia yhdessä melfalaanin ja prednisonin kanssa (1,19/100 henkilövuotta).
- Lenalidomidiin liittyvä uusien primaarikasvainten riski on olemassa myös äskettäin diagnosoitua multippelia myeloomaa sairastavilla kantasolusiirron jälkeen. Vaikkakaan tätä riskiä ei ole vielä täysin määritelty, se on syytä pitää mielessä harkittaessa ja käy-ettäessä Revlimidia tällaisessa tilanteessa.
- Hematologisten maligniteettien, erityisesti AML:n, MDS:n ja B-solujen maligniteettien (mm. Hodgkinin lymfooma), ilmaantuvuus oli 1,31/100 henkilövuotta lenalidomidi-ryhmissä 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 kan- tasolusiirron jälkeen). Uusien kiinteiden primaarikasvainten ilmaantuvuus oli lenalido- midiryhmissä 1,36/100 henkilövuotta ja 1,05/100 henkilövuotta lumelääkeryhmissä (1,26/100 henkilövuotta potilailla, jotka saivat lenalidomidia autologisen kantasolusiir- ron (ASCT) jälkeen ja 0,60/100 henkilövuotta potilailla, jotka eivät saaneet lenalidomi- dia autologisen kantasolusiirron jälkeen).
- Uusien hematologisten primaarikasvainten esiintymisen riski on otettava huomioon ennen Revlimid-hoidon aloittamista joko yhdessä melfalaanin kanssa tai välittömästi suuriannoksisen melfalaanin ja ASCT:n jälkeen. Lääkärien on arvioitava potilaat huolel- lisesti 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)

- 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 Revlimid-tutkimuksen 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 Revlimidin hyöty-riskisuhdetta ei tiedetä, kun MDS:ään liittyy deleetio (5q) ja kompleksinen sytogenetiikka.
- 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 Revlimidin 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 ($p = 0,0038$).

Eteneminen manttelisolulymfoomaan liittyviksi muiksi syöviksi

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

Infektio neutropenian kanssa tai ilman neutropeniaa

- Multipplellä myeloomaa sairastavat potilaat ovat alttiita infektioille, kuten keuhkokuumeelle. Solusiirtoon kelpaamattomilla NDMM-potilailla, jotka saivat lenalidomidia yhdessä deksametasonin kanssa, havaittiin enemmän infektioita kuin MPT:tä saaneilla potilailla, samoin kuin ylläpitävää lenalidomidhoitoa saaneilla NDMM-potilailla, jotka olivat saaneet ASCT:n, verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin. Asteen ≥ 3 infektioita ilmeni neutropenian yhteydessä alle kolmasosalla potilaista. Potilaita, joilla tiedetään olevan infektoriskitekijöitä, on seurattava tarkasti. Kaikkia potilaita on kehotettava hakeutumaan viipymättä lääkäriin heti infektion ensimmäisen merkin (esim. yskä, kuume jne.) ilmetessä, jotta hoito voidaan aloittaa nopeasti ja vaikeusastetta lieventää.

- Viruksen on raportoitu aktivoituneen uudelleen lenalidomidia saaneilla potilailla, mukaan lukien herpes zoster- tai hepatitis B-virusten (HBV) uudelleenaktivoituminen.
- Virusten uudelleen aktivoituminen on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.
- Joissakin tapauksissa herpes zoster -viruksen uudelleenaktivoitumisesta on seurannut disseminoitunut herpes zoster, aivokalvontulehdusta aiheuttava herpes zoster tai silmä-tulehdusta aiheuttava herpes zoster, joka on edellyttänyt lenalidomidihoidon ja riittävän antiviraalisen hoidon tilapäistä tai pysyvää lopettamista.
- B-hepatiitin on harvinaisissa tapauksissa raportoitu aktivoituneen uudelleen potilailla, jotka ovat saaneet lenalidomidia ja joilla on ollut aiemmin HBV. Jotkin näistä tapauksista ovat edenneet akuutiksi maksan vajaatoiminnaksi, jolloin lenalidomidihoidon ja riittävä antiviraalinen hoito on lopetettu. B-hepatiittiviruksen tila on selvitettävä ennen lenalidomidihoidon aloittamista. Potilailla, joilla HBV-infektio on positiivinen, B-hepatiitin hoitoon erikoistuneen lääkärin kuuleminen on suositeltavaa. Lenalidomidin antamista on harkittava huolellisesti potilailla, joilla on ollut aiemmin HBV-infektio, mukaan lukien anti-HBc-positiiviset mutta HBsAg-negatiiviset potilaat. Näitä potilaita on tarkkailtava koko hoidon ajan tiiviisti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta.

Maksahäiriöt

- Maksan vajaatoimintaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, joita hoidettiin lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmällä (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 toimintakoe- arvot ovat palautuneet lähtötilanteeseen, voidaan harkita hoitoa pienemmällä annoksella.
- Lenalidomidi erittyy munuaisten kautta. On tärkeää säätää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta sellaisten pitoisuuksien välttämiseksi plasmassa, jotka voivat lisätä hematologisten haittojen 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 lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän maksan toimintahäiriöitä.

Käyttämättömät lääkkeet

- Kapseleita ei saa avata tai murskata. Jos lenalidomidijauhetta joutuu iholle, iho on pestävä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos lenalidomidia joutuu limakalvolle, se on huuhdeltava perusteellisesti vedellä.
- Potilaalle on kerrottava, että Revlimid-valmistetta ei koskaan saa antaa muille ja että mahdollisesti käyttämättä jääneet kapselit on palautettava apteekkiin hoidon päätyttyä.

Verenluovutus

- Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä 7 päivään Revlimid-hoidon päättymisestä.

Jakelu

- Diagnoosin tekee hematologiaan tai onkologiaan erikoistunut lääkäri vuodeosastolla tai poliklinikalla.
- Raskaustestin, lääkkeen määräämisen ja lääkkeen annon tulisi tapahtua mieluiten samana päivänä. Lenalidomidi tulisi antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, seitsemän vuorokauden kuluessa lääkkeen määräämisestä. Lääkettä voi määrätä enintään 3 kuukaudeksi kerrallaan; hedelmällisille naisille 1 kuukaudeksi kerrallaan.
- Valmisteen ominaisuudet ja valmisteyhteenvedossa (liite 2) mainitut riskien minimoimistitoimenpiteet huomioon ottaen Revlimid-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata multipppelin myelooman, myelodysplastiset oireyhtymäte ja manttelisolulyymfooma hoitoon perehtyneiden lääkärien valvonnassa.

Raskauden ehkäisyohjelma

- Revlimid-valmisteen vaikuttava aine lenalidomidi on rakenteellisesti sukua talidomidille. Talidomidi on lääkeaine, jolla on teratogeenisiä vaikutuksia ihmiselle ja joka aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia sikiövaurioita. Revlimid aiheutti apinoissa epämuodostumia, jotka muistuttivat talidomidin yhteydessä kuvattuja epämuodostumia. Jos Revlimid-valmistetta käytetään raskauden aikana, odotettavissa on että sillä on teratogeeninen vaikutus sikiöön. Revlimid-valmistetta ei tämän vuoksi saa käyttää raskauden aikana. Hedelmälliset naiset eivät myöskään saa käyttää valmistetta, elleivät kaikki tässä esitteessä mainitut raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyty.
- Hedelmälliset naiset eivät saa käyttää valmistetta, ellei kaikkia raskaudenehkäisyohjelman vaatimuksia noudateta.
- Raskauden ehkäisyohjelma esitetään seuraavassa algoritmissa:

Mies

Aloita Revlimid-hoito. Kondomi välttämätön sukupuolisessa kanssakäymisessä (mahdollisesta vasktomiaista huolimatta) lenalidomidihoidon ajan, myös annostelun keskeytyessä, ja 7 päivän ajan hoidon päättyttyä, jos kumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä

Nainen

Kriteerit hedelmällisille naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 4 viikkoa Revlimid-hoidon jälkeen sekä mahdollisen hoitotaun aikana, ellei potilas sitoudu täydelliseen ja jatkuvaan pidättäytymiseen, minkä hän vahvistaa kuukausittain. Seuraavat ovat sopivia ehkäisymenetelmiä:

- Implantaatti
- progestiinia vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (IUS)
- medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
- munanjohdinstirilisaatio
- yhdyntä miehen kanssa, jolle on tehty vasktomia; vasktomia tulee vahvistaa kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
- ovulaation estävät ehkäisytabletit, jotka sisältävät vain progestiinia (eli desogestreetiä)

Kriteerit naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi (vähintään yhden kriteerin on täyttyvä)

- Ikä ≥ 50 vuotta ja luonnollinen amenorrea ≥ 1 vuosi (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden)
- Gynekologin vahvistama ennenaikainen menopaussi
- Aikaisempi molemminpuolinen munasarjojen poisto tai kohdunpoisto
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun synnynnäinen puuttuminen

Aloita Revlimid-hoito. Ei vaadi ehkäisymenetelmiä tai raskaustestejä.

Raskaustesti 4 viikon tehokkaan ehkäisyn käytön jälkeen (vaikka täydellinen pidättäytyminen).

Negatiivinen

Aloita Revlimid-hoito. Raskaustesti 4 viikon välein (vaikka sukupuolisesta kanssakäymisestä pidättäytyttäisiin)

Positiivinen

ÄLÄ ALOITA REVLMID-HOITOA.

Naiset, jotka eivät voi tulla raskaaksi

- Ikä ≥ 50 vuotta ja luonnollinen amenorrea ≥ 1 vuosi (amenorrea syöpähoidon jälkeen tai imetyksen aikana ei sulje pois raskauden mahdollisuutta)
- Gynekologian erikoislääkärin vahvistama ennenaikainen munasarjojen vajaatoiminta
- Aikaisempi molemminpuolinen munasarjojen poisto tai kohdunpoisto
- XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä, kohdun synnynnäinen puuttuminen.

Varmista gynekologilta, jos olet epävarma, koskeeko jokin yllä mainituista kriteereistä potilasta.

Turvallisuustiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

- Revlimid-valmisteen odotetun teratogeenisyyden vuoksi, hoidon aikana tulee huolehtia raskauden ehkäisystä.
- Hedelmällisten naisten (vaikka kuukautiset puuttuisivat) tulee:
 - käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää 4 viikkoa ennen hoitoa, hoidon aikana ja 4 viikkoa Revlimid-hoidon päättymisestä sekä mahdollisten hoitotaukojen aikana tai
 - täydelliseen ja jatkuvaan pidättymiseen sukupuolisesta kanssakäymisestäJA
 - suorittaa lääketieteellisesti valvottu negatiivinen raskaustesti (jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml) ennen hoitoa 4 viikon ehkäisymenetelmän käytön jälkeen, neljän viikon välein hoidon aikana (mukaan lukien annostelun keskeytykset) ja 4 viikon jälkeen hoidon päättymisestä (ellei munanjohdinstertilisaatiota ole varmistettu). Tämä koskee myös naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka vahvistavat täydellisen ja jatkuvan pidättymisen sukupuolisesta kanssakäymisestä.
- Potilaita on kehotettava kertomaan ehkäisymenetelmää määräävälle lääkärille Revlimid-hoidosta.
- Potilaita on kehotettava kertomaan sinulle, jos ehkäisymenetelmän käyttö on lopetettava tai menetelmää on vaihdettava.
- Jos potilas ei käytä jotain alla mainituista tehokkaista ehkäisymenetelmistä, potilas lähetetään kokeneelle terveydenhuollon ammattilaiselle neuvontaan, jotta asianmukainen raskaudenehkäisy voidaan aloittaa.

- Seuraavia ehkäisymenetelmiä suositellaan:
 - Ihonalainen implantaatti
 - Progestiinia vapauttava kohdunsisäinen ehkäisin (IUS)
 - Medroksiprogesteroniasetaattia sisältävä depotvalmiste
 - Munanjohdinsterilisaatio
 - Yhdyntä miehen kanssa, jolle on tehty vasektomia; vasektomia tulee vahvistaa kahdella negatiivisella siemennestetutkimuksella
 - Ovulaation ehkäisevät ehkäisytabletit, jotka sisältävät vain progestiiniä (eli desogestreeliä)
- Lenalidomidia yhdistelmähoitona käyttävien multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden, ja vähemmässä määrin lenalidomidia monoterapiana käyttävien multippelia myeloomaa, myelodysplastisia oireyhtymiä ja manttelisolulyymfoomaa sairastavien potilaiden suurentuneen laskimotromboemboliariskin vuoksi suun kautta otettavia yhdistelmäehkäisytabletteja ei suositella. 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.
- 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 trombositopeniaa sairastaville potilaille.
- Potilaalle kerrotaan, että jos potilas/kumppani tulee raskaaksi Revlimid-hoidon aikana, lääkkeen käyttö täytyy lopettaa välittömästi ja ottaa yhteys lääkäriin.

Turvallisuustiedot miehille

- Revlimid-valmisteen odotetun teratogeenisyyden vuoksi, hoidon aikana tulee huolehtia raskauden ehkäisystä.
- Revlimid kulkeutuu ihmisen siemennesteeseen. Siksi kaikkien lenalidomidia ottavien miespotilaiden on käytettävä kondomia hoidon ja hoitotaukojen aikana sekä 7 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, mikäli heidän kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (siitäkin huolimatta, että miehelle on tehty vasektomia).
- Potilaalle on kerrottava, että jos kumppani tulee raskaaksi Revlimid-hoidon aikana tai pian hoidon päättymisen jälkeen, potilaan on otettava välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Kumppanin tulee välittömästi ottaa yhteyttä myös omaan lääkäriinsä. Suositeltavaa on että hänet lähetetään teratologiaan erikoistuneen lääkäriin arviointia ja neuvontaa varten.

Revlimid-valmisteen jakelun valvonta

- Revlimid-valmisteen jakelujärjestelmän valvonnan tarkoitus on varmistaa, että lääkettä jaettaessa potilaalle hoitava lääkäri, potilas ja apteekki ovat suorittaneet kaikki toimenpiteet raskauden ehkäisemiseksi ja vakavien haittavaikutusten minimoimiseksi.
- Euroopan lääkeviranomaisen suosittelemaa potilaskorttia (liite 4) käytetään neuvonnan dokumentoimiseen. Potilaskortti tehdään kaikille potilaille: naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi, ja miehille. Potilaskortti säilytetään potilaskertomuksessa. Kopio annetaan potilaalle. Potilaan status (nainen, joka voi tulla raskaaksi; nainen, joka ei voi tulla raskaaksi; mies) mainitaan myös kortissa.
- Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, potilaskorttiin merkitään myös raskaustestin päivämäärä ja tulos joka neljäs viikko.
- Celgenen ilmoituslomake raskaudesta sisältyy:

- Koulutuspakkaukseen terveydenhuollon ammattilaisille

- Tilausosoite:

Celgene OY
Äyritie 18
015310 Vantaa
Finland

Puh: 09 774 21 500

Sähköposti: medinfo.fi@celgene.com

Toimenpiteet mikäli potilaan epäillään tulleen raskaaksi

- Lopeta hoito, jos kyseessä on naispuolinen potilas
- Lähetä potilas teratologiaan erikoistuneen lääkärin arviointiin ja neuvontaan.
- Tiedota asiasta Celgenelle.
 - Ilmoituslomake raskaudesta sisältyy koulutuspakkaukseen.

Celgene AB
Drug Safety Department
Kista Science Tower
164 51 Kista
Sweden

Puh: +46 (0) 8 703 16 00
Fax: +46 (0) 8 703 16 03
- Celgene haluaa seurata kaikkia raportoituja raskaustapauksia.
- Ilmoitus tulee lähettää myös Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen kansallisen haittavaikutusten ilmoittamisohjeen mukaisesti.

Haittavaikutusten raportointi

- Revlimid-valmisteen turvallinen käsittely on äärimmäisen tärkeää. Turvallisuusseuran vuoksi Celgene haluaa saada tietoonsa kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu Revlimid-valmisteen käytön aikana. Haittavaikutusten raportointilomake sisältyy koulutuspakkaukseen. Haittavaikutusten raportointilomake (liite 7). Haittavaikutusten raportointilomake on myös saatavilla osoitteesta fimea.fi
- Haittavaikutukset ilmoitetaan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen kansallisen haittavaikutusten ilmoittamisohjeen mukaisesti.

Yhteystiedot

Tietoa Celgenen tuotteita koskevasta riskienhallinnasta ja raskauden ehkäisyohjelmasta saat ottamalla yhteyttä:

Celgene AB
Nordic Drug Safety
Kista Science Tower
164 51 Kista
Sweden

Puh: +46 (0) 8 703 16 00

Fax: +46 (0) 8 703 16 03

Liitteet

Raskaudenehkäisyohjelma:

- Valmisteyhteenveto/Pakkausseloste (Liite 2)
- Potilasesitteet (Liite 3)
- Potilaskortti (Liite 4)
- Tarkastuslista Revlimid-hoitoa saaville naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (Liite 5)
- Tarkastuslista Revlimid-hoitoa saaville naisille, jotka eivät voi tulla raskaaksi (Liite 5)
- Tarkastuslista Revlimid-hoitoa saaville miehille (Liite 5)
- Ilmoituslomake raskaudesta (Liite 6)
- Haittavaikutusten raportointilomake (Liite 7)
- Raskaudenehkäisyohjelman algoritmi (Liite 8)



Celgene OY | Äyritie 18 | 01510 Vantaa

Puh: 09 774 21 500 | Sähköposti: medinfo.fi@celgene.com | www.celgene.fi

FI/RMP/REV/004/16-12/M