

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revlimid 2,5 mg kõvakapslid  
Revlimid 5 mg kõvakapslid  
Revlimid 7,5 mg kõvakapslid  
Revlimid 10 mg kõvakapslid  
Revlimid 15 mg kõvakapslid  
Revlimid 20 mg kõvakapslid  
Revlimid 25 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Revlimid 2,5 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 2,5 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 73,5 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 5 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 5 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 147 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 7,5 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 7,5 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 144,5 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 10 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 10 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 294 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 15 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 15 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 289 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 20 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 20 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 244,5 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

### Revlimid 25 mg kõvakapslid

Iga kapsel sisaldab 25 mg lenalidomiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Iga kapsel sisaldab 200 mg laktoosi (veevaba laktoosina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Kõvakapsel.

#### Revlimid 2,5 mg kõvakapslid

Sinakasrohelist/valged kapslid suurusega 4; 14,3 mm, märgistusega „REV 2.5 mg”.

#### Revlimid 5 mg kõvakapslid

Valged kapslid suurusega 2; 18,0 mm, märgistusega „REV 5 mg”.

#### Revlimid 7,5 mg kõvakapslid

Helekollased/valged kapslid suurusega 2; 18,0 mm, märgistusega „REV 7.5 mg”.

#### Revlimid 10 mg kõvakapslid

Sinakasrohelist/helekollased kapslid suurusega 0; 21,7 mm, märgistusega „REV 10 mg”.

#### Revlimid 15 mg kõvakapslid

Helesinised/valged kapslid suurusega 0; 21,7 mm, märgistusega „REV 15 mg”.

#### Revlimid 20 mg kõvakapslid

Sinakasrohelist/helesinised kapslid suurusega 0; 21,7 mm, märgistusega „REV 20 mg”.

#### Revlimid 25 mg kõvakapslid

Valged kapslid suurusega 0; 21,7 mm, märgistusega „REV 25 mg”.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

##### Hulgimüeloom

Revlimid'i monoravi on näidustatud säilitusravina esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

Revlimid'i kombinatsioonravi (vt lõik 4.2) on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele siirdamine ei ole näidustatud.

Revlimid'i kombinatsioon deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

##### Müelodüsplastilised sündroomid

Revlimid'i monoravi on näidustatud isoleeritud 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilistest sündroomidest põhjustatud, vereülekannetest sõltuva aneemiaga täiskasvanud patsientidele, kui muud ravivõimalused on ebapiisavad või sobimatud.

##### Mantelrakuline lümfoom

Revlimid'i monoravi on näidustatud retsiveerunud või refraktoorse mantelrakulise lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Revlimid'iga peab toimuma vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

Kõikide allpool kirjeldatud näidustuste puhul:

- peab annuse muutmise põhinema kliinilisel ja laboratoorsel leiul (vt lõik 4.4);

- on soovitatav kohandada annust ravi ajal ja ravi taasalustamisel 3. või 4. astme trombotsütopeenia, neutropeenia või lenalidomiidiga seotud muu 3. või 4. astme toksilisuse käsitlemiseks;
- neutropeenia korral tuleb kaaluda kasvufaktorite kasutamist patsiendi ravis;
- kui unustatud annusest on möödunud vähem kui 12 tundi, võib patsient annuse sisse võtta; kui ettenähtud manustamisajast on möödunud üle 12 tunni, ei ole annuse võtmine lubatud, vaid patsiendil tuleb järgmine annus võtta järgmisel päeval ettenähtud ajal.

### Annustamine

#### Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom

- Säilitusravi lenalidomiidiga patsientidel, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine

Säilitusravi lenalidomiidiga võib alustada pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamise järgset piisavat hematoloogilist paranemist patsientidel, kellel puuduvad tõendid progresseerumise kohta. Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### *Soovitatav annus*

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas pidevalt (korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–28. päeval) kuni haiguse progresseerumiseni või talumatuse tekkimiseni. Pärast lenalidomiidi säilitusravi 3 tsüklit võib annust suurendada taluvuse korral 15 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas.

- *Annuse vähendamise astmed*

	Algannus (10 mg)	Kui annust on suurendatud (15 mg) <sup>a</sup>
Annusetase -1	5 mg	10 mg
Annusetase -2	5 mg (päevad 1–21 iga 28 päeva järel)	5 mg
Annusetase -3	Ei ole kohaldatav	5 mg (päevad 1–21 iga 28 päeva järel)
	Mitte kasutada annust alla 5 mg (korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–21. päeval)	

<sup>a</sup> Pärast 3 tsüklit säilitusravi lenalidomiidiga võib annust taluvuse korral suurendada 15 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas.

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitatav tegevus
Langeb tasemele $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Alustage ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Alustage ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

- *Neutropeenia*

Kui neutrofiilide arv:	Soovitatav tegevus <sup>a</sup>
Langeb tasemele $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Alustage ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Alustage ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

<sup>a</sup> Kui neutropeenia on mingil annusetasemel ainus toksilisuse ilming, võib arst lisada oma äranägemisel granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF) ja jätta lenalidomiidi annusetaseme samaks.

- Lenalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga kuni haiguse progresseerumiseni patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv on  $< 50 \times 10^9/l$ .

### Soovitatav annus

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval.

Deksametasooni soovitatav annus on 40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1., 8., 15. ja 22. päeval. Patsiendid võivad jätkata ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga kuni haiguse progresseerumiseni või talumatuseeni.

- *Annuse vähendamise astmed*

	Lenalidomiid <sup>a</sup>	Deksametasoon <sup>a</sup>
Algannus	25 mg	40 mg
Annusetase -1	20 mg	20 mg
Annusetase -2	15 mg	12 mg
Annusetase -3	10 mg	8 mg
Annusetase -4	5 mg	4 mg
Annusetase -5	2,5 mg	Ei ole kohaldatav

<sup>a</sup> Kummagi ravimi annust võib vähendada eraldi

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitatav tegevus
Langeb tasemele $< 25 \times 10^9/l$	Lõpetada lenalidomiidi annustamine tsükli lõpuni <sup>a</sup>
Tõuseb jälle $\geq 50 \times 10^9/l$	Ravi taasalustamisel vähendada annust ühe taseme võrra

<sup>a</sup> Kui tsükli  $> 15$ . päeval tekib annust piirav toksilisus, tuleb lenalidomiidi manustamine katkestada vähemalt käimasoleva 28-päevase tsükli lõpuni.

- *Neutropeenia*

Kui neutrofiilide arv:	Soovitatav tegevus
Langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 1 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisusilming	Taasalustage ravi lenalidomiidiga algannuses üks kord ööpäevas
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja lisaks neutropeeniale täheldatakse ka teisi annusest sõltuvaid hematoloogilisi toksilisusilminguid	Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas.

Hematoloogilise toksilisuse korral võib lenalidomiidi annuse uuesti suurendada järgmisele, kõrgemale annusetasemele (kuni algannuseeni) pärast luuüdi talitluse taastumist (hematoloogilise toksilisuse puudumine vähemalt 2 järjestikust tsüklit: uue tsükli alustamisel neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$ ).

- Lenalidomiid kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga koos järgneva lenalidomiidi säilitusraviga patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

### Soovitatav annus

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni 9 tsüklit, melfalaan 0,18 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval, prednisoon 2 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval. Patsiente, kes on läbinud 9 ravitsükli või kes talumatuse tõttu ei saa kombinatsioonravi lõpuni, ravitakse lenalidomiidi monoraviga järgmiselt: 10 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni haiguse progresseerumiseni.

- *Annuse vähendamise astmed*

	Lenalidomiid	Melfalaan	Prednisoon
Algannus	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annusetase -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annusetase -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annusetase -3	2,5 mg	Ei ole kohaldatav	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Kui neutropeenia on mõnel annusetasemel ainus toksilisus, lisage granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF) ja jätke lenalidomiidi annusetase samaks

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitatav tegevus
Langeb esmakordselt < 25 x 10 <sup>9</sup> /l Tõuseb jälle ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustae ravi lenalidomiidi ja melfalaaniga annusetasemel -1
Igal järgmisel langemisel < 30 x 10 <sup>9</sup> /l Tõuseb jälle ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmisel madalamal annusetasemel (annusetase -2 või -3) üks kord ööpäevas.

- *Neutropeenia*

Kui neutrofiilide arv	Soovitatav tegevus
Langeb esmakordselt < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l <sup>a</sup> Tõuseb jälle ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisusiilming	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga uuesti algannuses üks kord ööpäevas
Tõuseb jälle ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l ja lisaks neutropeeniale täheldatakse ka teisi annusest sõltuvaid hematoloogilisi toksilisusiilminguid	Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l Tõuseb jälle ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas.

<sup>a</sup>Kui patsiendile ei ole manustatud G-CSF-i, alustage G-CSF manustamist. Järgmise tsükli 1. päeval jätkake vajadusel ravi G-CSF-iga ning jätke lenalidomiidi annus samaks, kui neutropeenia oli ainus annust piirav toksilisusiilming. Vastasel juhul tuleb seda vähendada järgmise tsükli algul ühe annusetaseme võrra.

***Hulgimüeloom, mida on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud***

Ravi lenalidomiidiga ei ole lubatud alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüütide arv < 75 x 10<sup>9</sup>/l või olenevalt luuüdi infiltratsioonist plasmarakkudega on trombotsüütide arv < 30 x 10<sup>9</sup>/l.

***Soovitatav annus***

Soovitatavaks algannuseks on 25 mg lenalidomiidi suukaudselt üks kord ööpäevas korduva 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval. Deksametasooni soovitatav annus on 40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 4., 9. kuni 12. ja 17. kuni 20. päeval esimese 4 ravitsükli jooksul ning seejärel 40 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva järel 1. kuni 4. päeval. Ravimit määrab arst peab hoolikalt hindama, millist deksametasooni annust kasutada, võttes arvesse patsiendi seisundit ja haiguse raskust.

- *Annuse vähendusastmed*

Algannus	25 mg
Annusetase -1	15 mg
Annusetase -2	10 mg
Annusetase -3	5 mg

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
Esmalt langeb $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake lenalidomiidiga annusetasemel -1
Igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2 või -3) üks kord ööpäevas. Mitte annustada vähem kui 5 mg üks kord ööpäevas.

- *Neutropeenia*

Kui neutrofiilide arv:	Soovitav tegevus
esmal langeb $< 0,5 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kui neutropeenia on ainuke ilmnev toksilisus	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake lenalidomiidiga algannuses üks kord ööpäevas
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kui ilmneb muu annusest sõltuv hematoloogiline toksilisus kui neutropeenia	Jätkake lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1, -2 või -3) üks kord ööpäevas. Mitte annustada vähem kui 5 mg üks kord ööpäevas.

Müelodüsplastilised sündroomid (MDS)

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on  $< 0,5 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv  $< 25 \times 10^9/l$ .

*Soovitav annus*

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 10 mg suu kaudu üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval.

- *Annuse vähendusastmed*

Algannus	10 mg üks kord päevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -1	5,0 mg üks kord päevas iga 28 päeva 1. kuni 28. päeval
Annusetase -2	2,5 mg üks kord päevas iga 28 päeva 1. kuni 28. päeval
Annusetase -3	2,5 mg iga üle päeva iga 28 päeva 1. kuni 28. päeval

- *Trombotsütopeenia*

Trombotsüütide arv	Soovitav tegevus
Langeb $< 25 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ vähemalt 2 korral $\geq 7$ päeva jooksul või kui trombotsüütide arv taastub millal iganes $\geq 50 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1, -2 või -3)

- *Neutropeenia*

Neutrofiilide arv	Soovitav tegevus
Langeb $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Jätkake ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1, -2 või -3)

### *Ravi lõpetamine lenalidomiidiga*

Kui 4 kuud pärast ravi alustamist ei ole patsiendil tekkinud minimaalsetki erütrotsütaarset ravivastust, mis kajastub vereülekannete vajaduse vähenemisena vähemalt 50% või hemoglobiini kontsentratsiooni tõusuna 1 g/dl ilma transfusioonita, tuleb ravi lenalidomiidiga lõpetada.

### *Mantelrakuline lümfoom (Mantle cell lymphoma, MCL)*

#### *Soovitav annus*

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval.

#### • *Annuse vähendusastmed*

Algannus	25 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -1	20 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -2	15 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -3	10 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -4	5 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -5	2,5 mg üks kord ööpäevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval <sup>1</sup> 5 mg üle päeva iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval

<sup>1</sup> Riikides, kus 2,5 mg kapsel on saadaval.

#### • *Trombotsütopeenia*

Trombotsüütide arv	Soovitav tegevus
Väheneb < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
Suureneb taas ≥ 60 x 10 <sup>9</sup> /l	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1).
Igal järgmisel vähenemisel < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
Suureneb taas ≥ 60 x 10 <sup>9</sup> /l	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3, -4 või -5). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -5.

#### • *Neutropeenia*

Neutrofiilide arv	Soovitav tegevus
Väheneb vähemalt 7 päevaks < 1 x 10 <sup>9</sup> /l või väheneb < 1 x 10 <sup>9</sup> /l ja kaasneb palavik (kehatemperatuur ≥ 38,5 °C) või väheneb < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
Suureneb taas ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1).
Igal järgmisel vähenemisel < 1 x 10 <sup>9</sup> /l vähemalt 7 päevaks või vähenemisel < 1 x 10 <sup>9</sup> /l koos palavikuga (kehatemperatuur ≥ 38,5 °C) või väheneb < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga.
Suureneb taas ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3, -4 või -5). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -5.

### *Kasvaja ägenemisreaktsioon (TFR, tumour flare reaction)*

Kasvaja ägenemisreaktsiooni 1. või 2. raskusastme korral võib arst otsustada jätkata patsiendi ravi lenalidomiidiga ilma katkestuseta või annust kohandamata. Kasvaja ägenemisreaktsiooni 3. ja 4. raskusastme korral tuleb ravi katkestada, kuni kasvaja ägenemisreaktsioon on taandunud ≤ 1. raskusastmeni ning patsiente võib sümptomite leevendamiseks ravida vastavalt kasvaja 1. ja 2. raskusastme ägenemisreaktsiooni ravijuhendile (vt lõik 4.4).



### Kõik näidustused

Lenalidomiidiga seotud 3. või 4. raskusastme toksilisuse korral tuleb ravi lenalidomiidiga peatada ja seda võib arsti otsusel taas alustada ühe astme võrra madalamal annusetasemel, kui toksilisus on vähenenud  $\leq 2$ . raskusastmeni .

2. või 3. astme nahalööbe korral tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist lenalidomiidiga. Ravi lenalidomiidiga tuleb lõpetada angioödeemi, 4. raskusastme lööbe, eksfoliatiivse või bulloosse lööbe korral või kui on Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi või ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) kahtlus, ning nende reaktsioonide tõttu lõpetatud ravi ei tohi uuesti alustada.

### Eripopulatsioonid

- Lapsed

Ohutusprobleemide tõttu ei tohi Revlimid'i kasutada lastel ja noorukitel alates sünnist kuni vanuseni 18 aastat (vt lõik 5.1).

- Eakad

Praeguseks teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2. Lenalidomiidi on kliinilistes uuringutes kasutatud hulgimüeloomiga patsientidel, vanuses kuni 91 aastat, müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel vanuses kuni 95 aastat ja mantelrakulise lümfoomiga patsientidel vanuses kuni 88 aastat (vt lõik 5.1).

Eakatel patsientidel on neerutalitlus suurema tõenäosusega langenud, mistõttu peab annuse valimisel olema ettevaatlik ning on mõttekas neerutalitlust edaspidi jälgida.

### *Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud*

Enne ravi kaalumist tuleb esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga 75-aastaseid ja vanemaid patsiente hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga ravitavatel patsientidel vanuses üle 75 aasta on deksametasooni algannus 20 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Patsientidel vanuses üle 75 aasta, keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga, ei ole annuse kohandamist ette nähtud.

75-aastastel ja vanematel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele manustati lenalidomiidi, oli sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid.

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidest talusid patsiendid vanuses üle 75-aasta kombinatsioonravi lenalidomiidiga halvemini kui noorem populatsioon. Need patsiendid katkestasid ravi talumatuse tõttu (3. või 4. raskusastme kõrvalnähtud ja tõsised kõrvalnähtud) sagedamini kui patsiendid vanuses < 75 aastat.

### *Hulgimüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud*

65-aastaste ja vanemate hulgimüeloomiga patsientide osakaal ei olnud lenalidomiidi/deksametasooni ning platseebo/deksametasooni gruppide vahel oluliselt erinev. Nende ja nooremate patsientide võrdlemisel erinevusi ohutuse või efektiivsuse osas ei täheldatud, kuid eakamate isikute suuremat soodumust ei saa välistada.

### *Müelodüsplastilised sündroomid*

Müelodüsplastiliste sündroomidega patsientide ravil lenalidomiidiga ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses üle 65-aastaste ja nooremate patsientide vahel.

### *Mantelrakuline lümfoom*

Mantelrakulise lümfoomiga patsientide ravis lenalidomiidiga ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses patsientidel vanuses 65 aastat ja üle selle, võrreldes patsientidega vanuses kuni 65 aastat.

- Neerukahjustusega patsiendid

Lenalidomiid eritub eelkõige neerude kaudu; raskema neerukahjustusega patsiendid võivad taluda ravi halvemini (vt lõik 4.4). Annuse valimisel tuleb olla ettevaatlik, samuti on soovitatav jälgida neerutalitlust.

Kerge neerukahjustusega ja hulgimüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomidega või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka või raske neerutalitluse häirega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on ravi algul ja kogu ravi ajal soovitatav kohandada annust vastavalt järgnevale tabelile. III faasi uuringutes lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiini kliirens CLCr < 30 ml/min, vajab dialüüsi) kogemusi ei ole.

#### *Hulgimüeloom*

<b>Neerutalitlus (CLCr)</b>	<b>Annuse kohandamine</b> (korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–21. päeval)
Mõõdukas neerukahjustus ( $30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min)	10 mg üks kord ööpäevas <sup>1</sup>
Raske neerukahjustus (CLCr < 30 ml/min, mis ei vaja dialüüsi)	7,5 mg üks kord ööpäevas <sup>2</sup> 15 mg igal teisel päeval
Lõppstaadiumi neeruhaigus (CLCr < 30 ml/min, vajab dialüüsi)	5 mg üks kord ööpäevas. Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi.

<sup>1</sup> Annust võib 2 ravitsükli järel suurendada 15 mg-ni üks kord ööpäevas, kui väiksem raviannus ei toimi ja patsient talub ravi hästi.

<sup>2</sup> Riikides, kus turustatakse 7,5 mg kapsleid.

#### *Müelodüsplastilised sündroomid*

<b>Neerutalitlus (CLCr)</b>	<b>Annuse kohandamine</b>	
Mõõdukas neerukahjustus ( $30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min)	Algannus	5 mg üks kord ööpäevas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
	Annusetase -1*	2,5 mg üks kord ööpäevas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
	Annusetase -2*	2,5 mg üks kord iga teisel päeval (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
Raske neerukahjustus (CLCr < 30 ml/min, mis ei vaja dialüüsi)	Algannus	2,5 mg üks kord ööpäevas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
	Annusetase -1*	2,5 mg iga teisel päeval (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
	Annusetase -2*	2,5 mg kaks korda nädalas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
Lõppstaadiumi neeruhaigus (CLCr < 30 ml/min, vajab dialüüsi)	Algannus	2,5 mg üks kord ööpäevas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
	Annusetase -1*	2,5 mg iga teisel päeval (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
	Annusetase -2*	2,5 mg kaks korda nädalas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi.		

\* Soovitatavad annuse vähendamise astmed ravi ajal ja ravi taasalustamisel 3. või 4. astme neutropeenia, trombotsütopeenia või muu 3. või 4. raskusastme toksilisuse korral, mis on arvatavalt seotud lenalidomiidiga, nagu eespool kirjeldatud.

#### *Mantelrakuline lümfoom*

<b>Neerutalitlus (CLCr)</b>	<b>Annuse kohandamine</b> (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
Mõõdukas neerukahjustus ( $30 \leq \text{CLCr} < 50$ ml/min)	10 mg üks kord ööpäevas <sup>1</sup>

Raske neerukahjustus (CLcr < 30 ml/min, ei vaja dialüüsi)	7,5 mg üks kord ööpäevas <sup>2</sup> 15 mg igal teisel päeval
Lõppstaadiumi neeruhaigus (CLcr < 30 ml/min, vajab dialüüsi)	5 mg üks kord ööpäevas. Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi.

<sup>1</sup> Annust võib 2 ravitsükli järel suurendada 15 mg-ni üks kord ööpäevas, kui väiksem raviannus ei toimi ja patsient talub ravi hästi.

<sup>2</sup> Riikides, kus 7,5 mg kapslid on saadaval.

Neerukahjustusega patsientidel peavad pärast ravi alustamist lenalidomiidiga järgnevad lenalidomiidi annuse muutused põhinema patsiendi individuaalsel ravimitaluvusel, nagu ülalpool kirjeldatud.

- Maksakahjustusega patsiendid

Lenalidomiidi ei ole kahjustunud maksatalitlusegapatsientidel vormikohaselt uuritud, samuti puuduvad spetsiifilised soovitusel annustamise osas.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Revlimid'i kapsleid peab võtma suu kaudu ettenähtud päevadel ligikaudu samal kellaajal. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida. Kapslid tuleb alla neelata tervelt, soovitatavalt koos veega, toiduga või ilma.

Kapsli väljutamiseks blistrist on soovitatav vajutada ainult kapsli ühele otsale, vähendades niimoodi kapsli deformeerumise või purunemise ohtu.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedad naised.
- Rasestumisvõimelised naised, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Hoiatus raseduse korral

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte. Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid väärarendeid nagu kirjeldatud talidomiidiga (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal on lenalidomiid inimesele eeldatavasti teratogeenne.

Kõikide patsientide puhul peavad olema täidetud raseduse ennetusprogrammi nõuded, välja arvatud juhtudel, kus on usaldusväärne tõendus selle kohta, et patsient ei ole võimeline rasestuma.

#### Rasestumisvõimetu naise määratluskriteeriumid

Naispatsienti või meespatsiendi naispartnerit tuleb pidada rasestumisvõimeliseks, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud vähemalt üks alltoodud kriteeriumidest:

- vanus  $\geq 50$  aastat ja loomulik amenorröa  $\geq 1$  aasta jooksul (vähiravijärgne või imetamisaegne amenorröa ei välista fertiilsuse olemasolu),
- günekoloogi poolt tõendatud enneaegne munasarjade puudulikkus,
- anamneesis bilateraalne salpingo-ooforektoomia või hüsterrektoomia,
- XY-genotüüp, Turner'i sündroom, emaka agenees.

#### Nõustamine

Rasestumisvõimelistele naistele on lenalidomiid vastunäidustatud, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud kõik alltoodud tingimused:

- patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust sündimata lapsele;
- patsient saab aru efektiivse katkestusteta ravieelse kontratseptsiooni vajalikkusest 4 nädala jooksul enne ravi algust, kogu ravi kestel ja 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu;

- isegi kui rasestumisvõimelisel naisel on amenorröa, peab ta järgima efektiivse kontratseptsiooni nõuet;
- patsient peab olema võimeline rakendama efektiivse kontratseptsiooni meetmeid;
- patsienti on teavitatud ning ta on aru saanud raseduse potentsiaalsetest tagajärgedest ja vajadusest potentsiaalse rasestumise korral viivitamatult pidada nõu arstiga;
- patsient saab aru ravi alustamise vajalikkusest, niipea kui lenalidomiid on väljastatud pärast rasedust välistavat laboriuuringut;
- patsient saab aru rasedust välistava laboriuuringuvajalikkusest ja nõustub selle tegemisega iga 4 nädala järel, välja arvatud tõendatud munajuhade kirurgilise sulgemise puhul;
- patsient kinnitab, et saab aru lenalidomiidi kasutamise kaasnivatest ohtudest ja vajalikest ettevaatusabinõudest.

Lenalidomiidiga ravitavate meespatsientide farmakokineetilised andmed näitasid, et lenalidomiidi sisaldub inimese spermas ravi ajal äärmiselt vähesel määral ning tervete uuritavate spermas seda 3 päeva pärast aine manustamise lõppu enam ei leidunud (vt lõik 5.2). Ettevaatusabinõuna ja arvestades pikenenud eliminatsiooniajaga erirühmi, nt neerukahjustusega isikuid, peavad kõikide lenalidomiidi manustavate meespatsientide korral olema täidetud järgmised tingimused:

- patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust, mis kaasneb seksuaalvahekorraga raseda või rasestumisvõimelise naisega;
- patsient saab aru kondoomi kasutamise vajalikkusest, kui ta astub seksuaalvahekorda raseda või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia), ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast manustamise katkestamist ja/või ravi lõpetamist;
- patsient saab aru, et kui ravi ajal Revlimid'iga või vahetult pärast ravi lõpetamist tema naispartner rasestub, peab ta kohe teavitama oma raviarsti ning soovitatav on suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde.

Ravimi väljakirjutaja peab rasestumisvõimeliste naiste korral tagama järgnevat:

- patsient järgib raseduse ennetusprogrammi nõudeid, sh on tagatud, et patsient on suuteline nendest nõuetest adekvaatselt aru saama;
- patsient on eelnimetatud tingimustega nõus.

### Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit 4 ravieelse nädala jooksul, ravi kestel ja kuni 4 nädala jooksul pärast ravi lenalidomiidiga, ning isegi ravi katkestamisel, v.a juhul, kui patsient peab täielikult ja pidevalt kinni seksuaalvahekorra hoidumisest, mida kinnitatakse igal kuul. Kui tõhus kontratseptsioon puudub, tuleb patsient suunata vastava väljaõppega tervishoiuspetsialisti juurde kontratseptsioonilasele nõustamisele, et alustada kontratseptsiooniga.

Järgmine loetelu hõlmab näiteid sobivatest kontratseptsioonimeetoditest:

- implantaat,
- levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend,
- medroksüprogesteronatsetaati sisaldav depoopreparaat,
- munajuhade kirurgiline sulgemine (tubaalne sterilisatsioon),
- seksuaalvahekord ainult meespatsiendiga, kellele on tehtud vasektoomia; vasektoomia peab olema kinnitatud kahe negatiivse spermaanalüüsiga,
- ovulatsiooni pärssivad progesterooni sisaldavad ravimid (st desogestrel).

Lenalidomiidi kombinatsioonravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel ja vähemal määral lenalidomiidi monoravi saavatel hulgimüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomidega ja mantelrakulise lümfoomiga patsientidel on suurenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks, mistõttu ei ole kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid soovitatavad (vt ka lõik 4.5). Kui patsient juba kasutab nimetatud meetodit, peab patsient minema üle ühele eelnevalt loetletud tõhusatest meetoditest. Venoosse trombemboolia risk püsib 4...6 nädala jooksul pärast suukaudse kombineeritud

kontratseptsiooni katkestamist. Kontratseptiivsete steroidide efektiivsus võib väheneda kaasuva ravi korral deksametasooniga (vt lõik 4.5).

Implantaadid ja levonorgestreeli vabastavad emakasisesed vahendid on seotud suurema infektsiooniriskiga paigaldamise ajal, samuti on suurenenud ebaregulaarse tupeverejooksu risk. Profülaktilist antibiootikumravi tuleb iseäranis kaaluda neutropeeniaga patsientidel.

Vaske sisaldavad emakasisesed vahendid ei ole üldiselt soovitatavad paigaldamisega kaasneva infektsiooniohu tõttu ning menstruaaltsükliaegse verekaotuse ohu tõttu, mis võib halvendada neutropeenia või trombotsütopeeniaga patsientide seisundit.

### Rasedusuuring

Vastavalt alltoodule tuleb kõikidel rasestumisvõimelistel naistel teha rasedusuuring (minimaalse tundlikkusega 25 mRÜ/ml) vastavalt kohalikule praktikale ja arstliku järelevalve tingimustes. See nõue hõlmab ka rasestumisvõimelisi naisi, kes hoiuvad täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra. Ideaalis peaks rasedusuuringu tegemine, ravimi väljakirjutamine ja väljaostmine toimuma ühel ja samal päeval. Lenalidomiidi väljastamine rasestumisvõimelistele naistele peab toimuma 7 päeva jooksul pärast retsepti väljakirjutamist.

### Enne ravi alustamist

Rasedusuuring meditsiinilise järelevalve all tuleb teha vastuvõtul, kus lenalidomiid välja kirjutatakse või 3 päeva jooksul enne ravimi väljakirjutamist eeldusel, et patsient on kasutanud vähemalt 4 nädala jooksul efektiivset kontratseptsiooni. Uuring peab tagama, et patsient ei ole rase alustades ravi lenalidomiidiga.

### Jälgimine ja ravi lõpetamine

Rasedusuuringut meditsiinilise järelevalve all tuleb korrata iga 4 nädala järel, sh 4 nädalat pärast ravi lõppu, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et patsiendi munajuhad on kirurgiliselt suletud. Need rasedusuuringud tuleb teha vastuvõtul, kus ravimit välja kirjutatakse või 3 päeva jooksul enne seda.

### Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiente tuleb juhendada, et nad ei annaks seda ravimit ühelegi teisele isikule ja viiksid ravi lõppemisel kõik kasutamata kapslid tagasi apteeki ohutuks hävitamiseks.

Ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu lenalidomiidiga ei ole patsientidel lubatud olla veredoonor.

### Teabematerjalid, piirangud ravimi määramisele ja väljastamisele

Müügiloa hoidja ülesandeks on varustada tervishoiuspetsialiste teabematerjalidega, et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet lenalidomiidiga, rõhutades lenalidomiidi eeldatavat teratogeensust, andes nõu ravieelse kontratseptsiooni osas ja juhiseid rasedusuuringute vajalikkuse kohta. Ravi määraja peab teavitama mees- ja naispatsiente eeldatavast teratogeensusest ja raseduse ennetusprogrammis ette nähtud rangete rasestumisvastaste meetmete vajalikkusest ning andma patsientidele asjakohase patsiendi teabematerjali, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi vastavalt riiklikult kehtestatud patsiendikaardi süsteemile. Koostöös iga riigi pädeva ametiasutusega on kehtestatud riigisisene kontrollitud turustamissüsteem. Kontrollitud turustamissüsteem hõlmab patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi kasutamist ravimi väljakirjutamise ja väljastamise kontrollimiseks ja üksikasjalike andmete kogumist näidustuse kohta, et jälgida hoolikalt ravimi kasutamist kinnitamata kasutusnäidustusel riigi territooriumil. Ideaaljuhul peaksid rasedusuuring, retsepti väljakirjutamine ja ravimi väljastamine toimuma kõik samal päeval. Lenalidomiidi väljastamine rasestumisvõimelisele naisele peab toimuma 7 päeva jooksul alates selle väljakirjutamisest ja pärast meditsiinilise järelevalve all tehtud rasedusuuringu negatiivset tulemust. Rasestumisvõimelisele naisele võib ravimit välja kirjutada maksimaalselt 4 nädalaks ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 nädalaks.

### Muud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Müokardiinfarkt

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud müokardiinfarktist, eriti neil, kellel on teadaolevaid riskitegureid, ja esimese 12 kuu jooksul kombinatsioonravi korral deksametasooniga. Teadaolevate riskiteguritega, sealhulgas varasema tromboosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja püüda minimeerida kõik võimalikud riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

#### Venoosne ja arteriaalne trombemboolia

Hulgimüeloomiga patsientidel suurendab lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi venoosse trombemboolia (eelkõige süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia) tekkeriski ning lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga täheldati seda vähem.

Hulgimüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomidega ja mantelrakulise lümfoomiga patsientide monoravi lenalidomiidiga oli seotud venoosse trombemboolia (valdavalt süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia) väiksema riskiga kui lenalidomiidi kombinatsioonravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Hulgimüeloomiga patsientidel suurendab lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi arteriaalse trombemboolia (eelkõige müokardiinfarkti ja tserebrovaskulaarsete juhtude) tekkeriski ja seda täheldati vähemal määral lenalidomiidi kombinatsioonravi korral melfalaani ja prednisooniga. Arteriaalse tromboemboolia risk on väiksem hulgimüeloomiga patsientidel, kes said monoravi lenalidomiidiga, kui hulgimüeloomiga patsientidel, kes said kombinatsioonravi lenalidomiidiga.

Seetõttu tuleb teadaolevate riskiteguritega, sealhulgas varasema tromboosiga patsiente hoolikalt jälgida. Tuleb püüda minimeerida kõik võimalikud riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia). Tromboosiriski võib nendel patsientidel suurendada ka erütropoeesi stimuleerivate ravimite samaaegne manustamine või varasem trombemboolia. Seetõttu peab olema ettevaatlik erütropoeesi stimuleerivate ravimite või muude tromboosiriski suurendavate ravimite (nt hormoonasendusravi) manustamisel hulgimüeloomiga patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga. Kui hemoglobiini kontsentratsioon on üle 12 g/dl, tuleb ravi erütropoeesi stimuleerivate ravimitega katkestada.

Patsientidel ja arstidel soovitatakse olla tähelepanelikud võimaliku trombemboolia tunnuste ja sümptomite tekke osas. Patsiente tuleb juhendada, et selliste sümptomite korral nagu õhupuudus, valu rindkeres, käe või jala turse tuleb pöörduda arsti poole. Soovitavad on profülaktilised tromboosivastased ravimid, eriti täiendavate tromboosi riskiteguritega patsientidel. Otsus tromboosivastaste profülaktiliste abinõude rakendamise kohta tuleb teha individuaalselt, pärast patsiendi riskifaktorite tausta hoolikat analüüsimist.

Kui patsiendil tekib ükskõik milline trombembooliajuht, tuleb ravi katkestada ja alustada standardset antikoagulantravi. Kui patsient on antikoagulantravil stabiliseerunud ja trombembooliajuhu tüsistused on ravitud, võib uuesti alustada ravi lenalidomiidi originaalannusega sõltuvalt kasu-riski hinnangust. Patsient peab ravi ajal lenalidomiidiga saama edasi antikoagulantravi.

#### Neutropeenia ja trombotsütopeenia

Lenalidomiidi peamiseks annust piiravateks toksilisteks toimeteks on neutropeenia ja trombotsütopeenia. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga, iga nädal ravikuuri esimese 8 nädala jooksul ja seejärel üks kord kuus, tuleb tsütopeenia jälgimise eesmärgil teha täisvere analüüs, sh määrata leukotsüütide arv koos diferentsiaalloodusega, trombotsüütide arv, hemoglobiin ja hematokrit. Mantelrakulise lümfoomiga patsiente peab 3. ja 4. ravitsükli kontrollima iga 2 nädala järel ning seejärel iga uue ravitsükli alguses. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise (vt lõik 4.2). Neutropeenia korral peab arst kaaluma kasvufaktorite kasutamist patsiendi ravis. Patsienti tuleb nõustada, et ta teavitaks kohe arsti palavikuepisoodist.

Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik veritsemise tunnuste ja sümptomite, sealhulgas petehhiate ja ninaverejooksude suhtes, eriti kui patsient kasutab samaaegselt ravimeid, mis võivad esile kutsuda veritsusi (vt lõik 4.8 „Veritsemishäired”).

Lenalidomiidi manustamisel koos teiste müelosupressiivsete ravimitega peab olema ettevaatlik.

- Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom patsientidel, kes saavad säilitusravi lenalidomiidiga pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist

Kõrvaltoimed uuringus CALGB 100104 hõlmasid juhte, millest teatati pärast melfalaani suurte annuste manustamist (*high dose melphalan*, HDM) ja autoloogsete tüvirakkude siirdamist (*autologous stem cell transplantation*, ASCT) (HDM/ASCT) ning juhte säilitusravi perioodil. Teine analüüs tuvastas juhud, mis ilmsesid pärast säilitusravi algust. Uuringu IFM 2005-02 kõrvaltoimed pärinesid ainult säilitusravi perioodist.

Kahes uuringus, milles hinnati lenalidomiidi säilitusravi esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogse tüviraku siirdamine, täheldati 4. raskusastme neutropeeniat kokku sagedamini lenalidomiidi säilitusravi rühmades, võrreldes rühmadega, kes said säilitusraviks platseebot (uuringus CALGB 100104 vastavalt 32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 16,4% vs. 0,7%). Raviga seotud neutropeenia kõrvaltoimejuhtudest, mis põhjustasid ravi lõpetamise lenalidomiidiga, teatati vastavalt 2,2% uuringu CALGB 100104 patsientidest ja 2,4% uuringu IFM 2005-02 patsientidest. Mõlemas uuringus teatati 4. raskusastme febrilist neutropeeniast sarnase sagedusega säilitusravi lenalidomiidi- ja platseeborühmades (uuringus CALGB 100104 vastavalt 0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 0,3% vs. 0%). Patsiente peab juhendama teatama viivitamatult kõikidest palavikuepisoodidest, sest vajalikuks võib osutuda ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Uuringutes, milles hinnati lenalidomiidiga säilitusravi esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine, täheldati lenalidomiidiga säilitusravi rühmades 3. ja 4. raskusastme neutropeenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (uuringus CALGB 100104 vastavalt 37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 13,0% vs. 2,9%). Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik veritsemise tunnuste ja sümptomite, sealhulgas petehhiate ja ninaverejooksude suhtes, eriti kui patsient kasutab samal ajal ravimeid, mis võivad soodustada veritsemist (vt lõik 4.8 „Veritsemishäired”).

- Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom: patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis väikeses annuses deksametasooniga

Lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni kombinatsioonravi rühmades täheldati 4. raskusastme neutropeeniat vähem kui võrdlusrühmas (8,5% rühmades Rd [pidev ravi] ja Rd18 [18 neljanädalase ravitsükli]), võrreldes 15% melfalaani, prednisooni ja talidomiidi rühmas, vt lõik 4.8). 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoode oli võrdlusrühmaga samavõrra (0,6% rühmades Rd ja Rd18 lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,7% melfalaani, prednisooni ja talidomiidi rühmas, vt lõik 4.8).

3. või 4. astme trombotsütopeeniat täheldati Rd- ja Rd18-rühmas vähem kui võrdlusrühmas (vastavalt 8,1% vs 11,1%).

- Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Kliinilistes uuringutes oli esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientide lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (34,1% melfalaani, prednisooni ja lenalidomiidirühmas koos järgneva lenalidomiidiga [MPR+R] ja melfalaani, prednisooni ja lenalidomiidirühmas koos järgneva platseeboga [MPR+p], võrreldes 7,8% MPP+p rühma patsientidel; vt lõik 4.8). 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoode täheldati harva (1,7% MPR+R/MPR+p rühma patsientidel ja 0,0% MPP+p rühma patsientidel; vt lõik 4.8).

Hulгимüeloomiga patsientide lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga on seotud 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeenia suurema esinemissagedusega (40,4% MPR+R/MPR+p rühma patsientidel ja 13,7% MPP+p rühma patsientidel; vt lõik 4.8).

- Hulгимüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

Vähemalt ühe korra eelnevalt ravitud hulgimüeloomiga patsientide lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (5,1% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,6% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidel; vt lõik 4.8). Palavikuga kulgevaid 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoodide esines harva (0,6% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,0% platseebot ja deksametasoonravi saanud patsientidel; vt lõik 4.8).

Hulgimüeloomiga patsientide lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga on seotud 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeenia suurema esinemissagedusega (vastavalt 9,9% ja 1,4% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 2,3% ja 0,0% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidel; vt lõik 4.8).

- Müelodüsplastilised sündroomid

Lenalidomiidiga ravitud müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel on 3. ja 4. raskusastme neutropeenia ja trombotsütopeenia tekkesagedus suurem kui platseebot saavatel patsientidel (vt lõik 4.8).

- Mantelrakuline lümfoom

Lenalidomiidiga ravitud mantelrakulise lümfoomiga patsientidel on 3. ja 4. raskusastme neutropeenia tekkesagedus suurem kui kontrollrühma patsientidel (vt lõik 4.8).

#### Kilpnäärmehäired

Teatatud on hüpötüreosi ja hüpertüreosi juhtudest. Enne ravi alustamist on soovitatav kilpnäärmetalitlust mõjutavate kaasnevate haiguste optimaalne ravi. Soovitatav on hinnata kilpnäärmetalitlust enne ravi ja ravi ajal.

#### Perifeerne neuropaatia

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga, mis tekitab teadaolevalt rasket perifeerset neuropaatiat. Lenalidomiidi pikaajalisel kasutamisel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks perifeerse neutropaatia esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

#### Kasvaja ägenemisreaktsioon ja kasvaja lahustussündroom

Lenalidomiidil on antineoplastiline toime, mistõttu võivad tekkida kasvaja lahustussündroomi tüsistused. Kasvaja lahustussündroomi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni on sageli täheldatud lenalidomiidiga ravitud kroonilise lümfoidne leukeemiaga (KLL) patsientidel ning aeg-ajalt lümfoomidega patsientidel. Lenalidomiidiga ravimisel on teatatud kasvaja lahustussündroomi surmaga lõppenud juhtudest. Kasvaja lahustussündroomi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoomus. Alustades selliste patsientide ravi lenalidomiidiga peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida, eriti esimese tsükli ja annuse suurendamise ajal ning võtta kasutusele asjakohased ettevaatusabinõud. Kasvaja lahustussündroomist on harva teatatud lenalidomiidiga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel ja ei ole teatatud lenalidomiidiga ravitud müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel.

#### Kasvajakoormus

- Mantelrakuline lümfoom

Lenalidomiidiga ei ole soovitatav ravida patsiente, kellel on suur kasvajakoomus, kui on olemas alternatiivsed ravivõimalused.

#### Varajane suremus

Uuringus MCL-002 oli üldise varajase suremuse (20 nädala jooksul) ilmne suurenemine. Patsientidel, kellel ravieelselt on suur kasvajakoomus, on varajase surma tõenäosus suurem: varajase surma juhtumeid oli lenalidomiidirühmas 16/81 (20%) ja kontrollrühmas 2/28 (7%). 52 nädala jooksul olid vastavad näitajad 32/81 (40%) ja 6/28 (21%); vt lõik 5.1.

#### Kõrvalnähud

Uuringus MCL-002 katkestati 1. ravitsükli jooksul suure kasvajakoomusega patsientide ravi lenalidomiidirühmas 11/81 (14%) vs. kontrollrühmas 1/28 (4%). Suure kasvajakoomusega patsientide



ravi katkestamise peamiseks põhjuseks lenalidomiidirühmas 1. ravitsükli jooksul olid kõrvalnähud 7/11 (64%).

Seetõttu peab patsiente, kellel on suur kasvajakoomus, hoolikalt jälgima kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.8), k.a kasvaja ägenemisreaktsiooni nähud. Annuse kohandamist kasvaja ägenemisreaktsiooni korral vt lõik 4.2.

Suur kasvajakoomus määratleti kui vähemalt üks kasvajakolle läbimõõduga  $\geq 5$  cm või 3 kasvajakollet  $\geq 3$  cm.

#### Kasvaja ägenemisreaktsioon

- Mantelrakuline lümfoom

Kasvaja ägenemisreaktsiooni tõttu on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ja hinnata. Kasvaja ägenemisreaktsiooni risk võib olla patsientidel, kellel mantelrakulise lümfoomi rahvusvahelise prognostilise indeksi (*mantle cell lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) väärtus on haiguse diagnoosimisel kõrge või suuremõõtmelise kasvaja korral (vähemalt üks kahjustus pikima diameetriga  $\geq 7$  cm). Kasvaja ägenemisreaktsioon võib jäljendada haiguse progresseerumist. Uuringutes MCL-002 ja MCL-001 osalenud patsiente, kellel tekkis 1. ja 2. raskusastme kasvaja ägenemisreaktsioon, raviti kortikosteroidide, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja/või narkootiliste analgeetikumidega kasvaja ägenemisreaktsiooni sümptomite leevendamiseks. Otsus kasvaja ägenemisreaktsiooni ravimeetmete rakendamiseks tuleb langetada pärast konkreetse patsiendi hoolikat kliinilist hindamist (vt lõik 4.2).

#### Allergilised reaktsioonid

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on esinenud allergilise reaktsiooni/ülitundlikkuse juhte (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel on varem ravi ajal talidomiidiga esinenud allergilisi reaktsioone, tuleb hoolikalt jälgida, sest kirjanduse andmeil on võimalik lenalidomiidi ja talidomiidi vahelise ristreaktsiooni tekkimine.

#### Rasked nahareaktsioonid

Lenalidomiidi kasutamise korral on esinenud nahareaktsioone, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksilist nekrolüüsi ja DRESSi. Patsientidele tuleb kirjeldada nende reaktsioonide märke ja sümptomeid ja nad peavad nende sümptomite ilmnemisel kohe arstiabi otsima. Eksfoliatiivse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi, epidermise toksilise nekrolüüsi või DRESSi kahtluse korral tuleb lenalidomiidi kasutamine katkestada ja seda ei tohi pärast nende reaktsioonide kadumist enam uuesti alustada. Muud liiki nahareaktsioonide tekkimisel olenevalt nende raskusastmest tuleb kaaluda lenalidomiidi kasutamise katkestamist või lõpetamist. Kui patsiendil on varem tekkinud seoses talidomiidi kasutamisega tugev lööve, ei tohi teda ravida lenalidomiidiga.

#### Laktoositalumatuse

Revlimid'i kapslid sisaldavad laktoosi. Päriliku harvaesineva galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

Varem ravitud müeloomiga patsientide kliinilistes uuringutes täheldati lenalidomiidi/deksametasooni rühmas teise primaarse pahaloomulise kasvaja esinemissageduse suurenemist (3,98 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes kontrollrühmadega (1,38 juhtu 100 inimaasta kohta). Mitteinvasiivse teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtumid on basaal- või lamerakulised nahavähid. Enamik invasiivse teise primaarse pahaloomulise kasvaja juhtumitest olid pahaloomulised soliidtuumorid.

Kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidega, kellele siirdamine ei olnud näidustatud, täheldati patsientidel, kes said kombinatsioonravi lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga kuni haiguse progresseerumiseni teise primaarse pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekkesageduse 4,9-kordset tõusu (ägeda müeloidse leukeemia, müelodüsplastilise sündroomi juhud; 1,75 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes melfalaani ja prednisooni kombinatsioonraviga (0,36 juhtu 100 inimaasta kohta).

Patsientidel, kes said kombinatsioonravi (9 tsükli) lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga, täheldati teiste primaarsete pahaloomuliste soliidtuumorite tekkesageduse 2,12-kordset kasvu

(1,57 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes melfalaani ja prednisooni kombinatsioonraviga (0,74 juhtu 100 inimaasta kohta).

Lenalidomiidi koos deksametasooniga kasutataval patsientidel kuni progresseerumiseni või 18 kuu täitumiseni teise primaarse pahaloolumulise hematoloogilise kasvaja esinemissageduse suurenemist ei täheldatud (0,16 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes talidomiidi kasutamisega kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga (0,79 juhtu 100 inimaasta kohta).

Patsientidel, kes said lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga kuni haiguse progresseerumiseni või 18 kuud, täheldati teise primaarse pahaloolumulise soliidtuumori tekkesageduse 1,3-kordset suurenemist (1,58 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes talidomiidi kombinatsioonraviga melfalaani ja prednisooniga (1,19 juhtu 100 inimaasta kohta).

Lenalidomiidiga seotud teiseste primaarsete pahaloolumuliste kasvajate suurenenud risk on esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientide kontekstis relevantne ka pärast tüvirakkude siirdamist. Kuigi see risk ei ole veel täiesti selge, tuleb sellega arvestada, kasutades Revlimid'i sellises olukorras või kaaludes kasutamist.

Hematoloogiliste kasvajate, eriti ägeda müeloidse leukeemia, müelodüsplastilise sündroomi ja B-rakkude pahaloolumuliste kasvajate (sh Hodgkini lümfoomi) tekkesagedus oli 1,31 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidi rühmades ja 0,58 juhtu 100 inimaasta kohta platseebo rühmades (1,02 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidiga ravitud patsientidel pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist ja 0,60 juhtu 100 inimaasta kohta patsientidel, kellele ei manustatud lenalidomiidi pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist). Teise primaarse pahaloolumulise soliidtuumori tekkesagedus oli 1,36 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidi rühmades ja 1,05 juhtu 100 inimaasta kohta platseeborühmades (1,26 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidiga ravitud patsientidel pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist ja 0,60 juhtu 100 inimaasta kohta patsientidel, kellele ei manustatud lenalidomiidi pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist).

Teise primaarse pahaloolumulise hematoloogilise kasvaja tekkeriski peab arvestama enne ravi alustamist lenalidomiidiga kas kombinatsioonis melfalaaniga või vahetult pärast suureannuselise ravi melfalaaniga ja autoloogse tüviraku siirdamist. Arst peab patsiente enne ravi ja ravi ajal hoolikalt hindama standardsete vähiskriinimismeetoditega teise primaarse pahaloolumulise kasvaja tekkimise suhtes ja alustama ravi vastavalt näidustusele.

#### Madala ja 1. keskastme riskiga müelodüsplastilise sündroomi ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk

- Kariotüüp

Vereülekannetest sõltuval 5q deletsiooniga patsientidel seostatakse ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise riski ravieelsete näitajatega, k.a komplekssete tsütogeneetiliste muutustega. Lenalidomiidi kahe kliinilise uuringu koondanalüüsis madala ja 1. keskastme riskiga müelodüsplastiliste sündroomide ravi kohta oli ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise hinnanguline 2-aastane kumulatiivne risk suurim (38,6%) komplekssete tsütogeneetiliste muutustega patsientidel. Isoleeritud 5q deletsiooniga patsientidel oli hinnanguline 2-aastane ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise risk 13,8%, võrreldes 17,3% patsientidel, kellel oli 5q deletsioon ja üks täiendav tsütogeneetiline häire.

Seetõttu ei ole lenalidomiidi kasu-riski suhe teada, kui müelodüsplastiline sündroom seondub 5q deletsiooni ja komplekssete tsütogeneetiliste muutustega.

- TP53 staatus

TP53 mutatsioon on 20%...25% patsientidest, kellel on 5q deletsioonist tingitud madala riskiga müelodüsplastiline sündroom, ning sellega seondub suurem risk progresseeruda ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilise sündroomiga patsientidega lenalidomiidi kliinilise uuringu (MDS-004) järelanalüüsil oli 2-aastane progressioonimäär ägedaks müeloidseks leukeemiaks IHC-p53-positiivsetel patsientidel 27,5% (rakutuumade tugev värvumine

1% analüüsi tasemest, kasutades TP53-mutatsiooni staatuse surrogaatnäitajana p53 valguga immunohistokeemilist mõõtmist) ja IHC-p53-negatiivsetel patsientidel 3,6% ( $p = 0,0038$ ; vt lõik 4.8).

#### Mantelrakulise lümfoomi progresseerumine teisteks pahaloomulisteks kasvajateks

Mantelrakulise lümfoomi puhul on võimalikud riskid äge müeloidne leukeemia, B-rakkude pahaloomulised kasvaja ja naha mittemelanoom.

#### Maksahäired

Patsientidel, kes said kombinatsioonravi lenalidomiidiga, on teatatud maksapuudulikkusest, k.a. surmaga lõppenud juhud: äge maksapuudulikkus, toksiline hepatiit, tsütolüütiline hepatiit, kolestaatiline hepatiit ning tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi segavorm. Ravimite põhjustatud raske hepatotoksilisuse tekkemehhanism ei ole teada, kuigi mõnel juhul võivad riskiteguriteks olla kaasuv maksaviirusinfektsioon, maksaensüümide kõrge tase ravieelselt ja võimalik, et ka antibiootikumravi.

Sageli teatati kõrvaltoimetest maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates, mis olid üldjuhul asümptomaatilised ja annustamise katkestamisel pöörduvad. Näitajate ravieelse taseme taastumisel võib kaaluda ravi väiksema annusega.

Lenalidomiid eritub neerude kaudu. Neerukahjustusega patsientidel on tähtis annust kohandada, et vältida kontsentratsioone vereplasmas, mis võivad suurendada hematoloogiliste kõrvaltoimete sagedamist või hepatotoksilisuse riski. Soovitatakse jälgida maksafunktsiooni, eriti samaaegse või varasema maksaviirusinfektsiooni korral või kui lenalidomiidi kasutatakse koos ravimitega, mis on teadaolevalt seotud maksatalitluse häiretega.

#### Infektsioon koos neutropeeniaga või ilma

Hulgimüeloomiaga patsientidel on soodumus infektsioonide, k.a. pneumoonia tekkeks. Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiaga patsientidel, kellele siirdamine ei olnud näidustatud, täheldati lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi korral infektsioone sagedamini kui MPT raviskeemiga ning esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiaga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogne tüviraku siirdamine, sagedamini säilitusravi korral lenalidomiidiga kui platseebo korral. Neutropeeniaga kaasnesid  $\geq 3$ . raskusastme infektsioonid vähem kui kolmandikul patsientidest. Teadaolevate infektsiooni riskiteguritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kõikidel patsientidel tuleb soovitada pöörduda infektsiooni esmaste tunnuste (nt köha, palavik jt) tekkimisel kohe arsti poole, et varase raviga selle raskust vähendada.

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud viiruse reaktiveerumise juhtudest, k.a. tõsisid herpes zoster'i või B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumise juhud.

Mõned viiruse reaktiveerumise juhud lõppesid surmaga.

Mõnel juhul oli herpes zoster'i reaktiveerumise tulemuseks dissemineeritud herpesinfektsioon, herpesmeningiit või silmade herpesinfektsioon, mistõttu tuli ravi lenalidomiidiga katkestada või püsivalt lõpetada ning rakendada asjakohast viirusvastast ravi.

B-hepatiidi reaktiveerumisest on harva teatatud lenalidomiidiga ravitavatel patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV). Mõnel juhul on see progresseerunud ägedaks maksapuudulikkuseks, mille tõttu tuli ravi lenalidomiidiga lõpetada ja rakendada asjakohast viirusvastast ravi. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga tuleb määrata kindlaks B-hepatiidi viirusnakkuse olukord. Patsientide suhtes, kelle uuringutulemus näitab HBV-infektsiooni olemasolu, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravivõimega arstiga. Eelnevalt HBV-ga nakatunud patsientide, k.a. anti-HBc positiivsete, kuid HBsAg-negatiivsete patsientide ravimisel lenalidomiidiga peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb kogu ravi jooksul hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes.

- Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsiendid

Lenalidomiidi manustamisel osana kombinatsioonravist oli talumatuse (3. või 4. raskusastme kõrvalnähtud, tõsised kõrvalnähtud, ravi katkestamine) esinemissagedus suurem patsientidel vanuses > 75 aastat, III staadiumi haiguse korral ISS määratluse alusel, ECOG PS  $\leq$  2 või CLcr < 60 ml/min korral. Patsientide võimekust taluda kombinatsioonravi lenalidomiidiga tuleb hoolikalt hinnata, arvestades nende vanust ja kaasuvaid haigusi, ISS III staadiumi, ECOG PS  $\leq$  2 või CLcr < 60 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### Katarakt

Patsientidel, kes saavad lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga on sagedamini teatatud katarakti tekkest, eriti pikaajalise ravi korral. Soovitav on nägemisvõimet regulaarselt jälgida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Erütropoeesi stimuleerivate ravimite või teiste tromboosiohtu suurendavate ravimite (nt hormoonasendusravi) manustamisel patsientidele, kes saavad lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga, peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Koostoimeuuringuid suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega ei ole tehtud. Lenalidomiid ei ole ensüümide indutseerija. *In vitro* uuringus inimese hepatotsüütidega ei indutseerinud lenalidomiid erinevates testitud kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP3A4/5. Seetõttu ei ole tõenäoline indutseerimine, mis viib ravimite, k.a hormonaalsete kontratseptiivide, efektiivsuse languseni, kui lenalidomiidi manustatakse monoravimina. Deksametasoon on siiski teadaolevalt CYP3A4 nõrk indutseerija ja mõjutab tõenäoliselt ka teisi ensüüme ja kandurvalke. Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemine ravi ajal ei ole välistatud. Raseduse vältimiseks peab rakendama tõhusaid meetmeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

#### Varfariin

Mitmete lenalidomiidi 10 mg annuste koosmanustamine ei mõjutanud R- ja S-varfariini üksikannuse farmakokineetikat. Üksiku 25 mg varfariiniannuse koosmanustamine ei mõjustanud lenalidomiidi farmakokineetikat. Ei ole siiski teada, kas koostoime eksisteerib kliinilise kasutuse korral (kombinatsioonravi deksametasooniga). Deksametasoon on nõrk kuni mõõdukas ensüümide indutseerija ja selle toime varfariinile on teadmata. Ravi ajal on soovitatav tähelepanelikult jälgida varfariini kontsentratsiooni.

#### Digoksiin

Samaaegne 10 mg lenalidomiidi manustamine üks kord ööpäevas suurendas digoksiini (0,5 mg, üksikannus) süsteemset saadavust vereplasmas 14% võrra (90% usaldusvahemik: 0,52%...28,2%). Ei ole teada, kas toime on erinev kliinilise kasutuse korral (lenalidomiidi suuremad annused ja kaasuv ravi deksametasooniga). Seetõttu on ravi ajal lenalidomiidiga soovitatav jälgida digoksiini kontsentratsiooni.

#### Statiinid

Statiinide samaaegsel manustamisel lenalidomiidiga suureneb rabdomüolüüsi risk, mis võib olla lihtsalt aditiivne risk. Eriti ravi esimestel nädalatel tuleb patsienti põhjalikumalt kliiniliselt ja laboratoorselt jälgida.

#### Deksametasoon

Deksametasooni samaaegsel manustamisel (40 mg üks kord ööpäevas) ühekordselt või korduvalt ei ole kliiniliselt olulist mõju korduvalt manustatava lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas) farmakokineetikale.

#### Koostoimed P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega

Lenalidomiid on P-gp substraat *in vitro*, kuid ei ole P-gp inhibiitor. P-gp tugeva inhibiitori, kinidiini (600 mg kaks korda ööpäevas) või mõõduka P-gp inhibiitori/substraadi temsiroliimuse (25 mg) samaaegsel korduval manustamisel ei ole kliiniliselt olulist mõju lenalidomiidi (25 mg) farmakokineetikale. Lenalidomiidi samaaegne manustamine ei mõjuta temsiroliimuse farmakokineetikat.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Potentsiaalse teratogeensuse tõttu tuleb lenalidomiidi määrata raseduse ennetusprogrammi järgides (vt lõik 4.4), välja arvatud juhtudel, mil on usaldusväärne tõendus selle kohta, et patsient ei ole võimeline raseduma.

#### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Kui lenalidomiidiga ravitav naine rasestub, tuleb ravi katkestada ning suunata patsient hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde. Kui lenalidomiidiga ravitava meespatsiendi partner rasestub, soovitatakse naispartner suunata hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde.

Lenalidomiidi sisaldub inimese spermas ravi ajal äärmiselt vähesel määral ning tervete uuritavate spermas seda 3 päeva pärast aine manustamise lõppu enam ei leidunud (vt lõik 5.2). Ettevaatusabinõuna ja arvestades pikenenud eliminatsiooniajaga erirühmi, nt neerukahjustusega isikuid, peavad kõik lenalidomiidiga ravitavad meespatsiendid kasutama kondoomi terve ravikuuri vältel ja 1 nädala jooksul pärast ravi katkestamist, kui nende partner on rase või rasestumisvõimeline ja kontratseptsioon puudub.

#### Rasedus

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskekujulisi ja eluohtlikke sünnidefekte.

Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid väärendeid nagu on kirjeldatud talidomiidiga (vt lõik 5.3). Seetõttu avaldab lenalidomiid eeldatavat teratogeenset toimet ja lenalidomiid on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Lenalidomiidi eritumise kohta rinnapiima andmed puuduvad. Seetõttu tuleb ravi ajal lenalidomiidiga imetamine lõpetada.

#### Fertiilsus

Fertiilsuse uuringus rottidega ei põhjastanud lenalidomiidi annused kuni 500 mg/kg (ligikaudu 200 kuni 500 korda suurem inimannustest 25 mg ja 10 mg, kehapindala põhjal) kõrvaltoimeid fertiilsusele ega toksilisust emasloomale.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Lenalidomiid mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Lenalidomiidi kasutamisel on teadaolevalt esinenud väsimust, uimasust, unisust, peapööritust ja nägemishäireid. Seetõttu tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

##### *Esmaselt diagnoositud hulgimieloom patsientidel, kes saavad pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist säilitusravi lenalidomiidiga*

Kõrvaltoimete määratlemisel uuringus CALGB 100104 rakendati konservatiivset lähenemist. Tabelis 1 kirjeldatud kõrvaltoimed hõlmasid juhte pärast suureannuselise ravi melfalaaniga ja autoloogset

tüviraku siirdamist ning sündmusi säilitusravi perioodist. Teine analüüs, mis tuvastas pärast säilitusravi algust ilmnunud kõrvaltoimed, viitab sellele, et tabelis 1 kirjeldatud sagedused võivad olla suuremad kui tegelikult säilitusravi perioodil täheldatud. Uuringu IFM 2005-02 kõrvaltoimed pärinesid ainult säilitusravi perioodist.

Lenalidomiidiga säilitusravi saavatel patsientidel täheldati platseeboga võrreldes sagedamini ( $\geq 5\%$ ) järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- uuringus IFM 2005-02 kopsupõletikud (10,6%; üldtermin),
- uuringus CALGB 100104 kopsuinfektsioon (9,4% [9,4% pärast säilitusravi algust]).

Uuringus IFM 2005-02 täheldati lenalidomiidiga säilitusravi saavatel patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: neutropeenia (60,8%), bronhiit (47,4%), kõhulahtisus (38,9%), nasofarüngiit (34,8%), lihasspasmid (33,4%), leukopeenia (31,7%), asteenia (29,7%), köha (27,3%), trombotsütopeenia (23,5%), gastroenteriit (22,5%) ja palavik (20,5%).

Uuringus CALGB 100104 täheldati lenalidomiidiga säilitusravi saavatel patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: neutropeenia (79,0% [71,9% pärast säilitusravi algust]), trombotsütopeenia (72,3% [61,6%]), kõhulahtisus (54,5% [46,4%]), lööve (31,7% [25,0%]), ülemiste hingamisteede infektsioon (26,8% [26,8%]), väsimus (22,8% [17,9%]), leukopeenia (22,8% [18,8%]) ja aneemia (21,0% [13,8%]).

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja kes saavad lenalidomiidi kombinatsioonravi väikses annuses deksametasooniga

Tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini ( $\geq 5\%$ ) lenalidomiidi kombinatsioonravi korral väikeses annuses deksametasooniga (Rd ja Rd18), võrreldes melfalaani, prednisooni ja talidomiidi kombinatsioonraviga (MPT), olid järgmised:

- kopsupõletik (9,8%),
- neerupuudulikkus (sealhulgas äge; 6,3%)

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini Rd- või Rd18-rühmas kui MPT-rühmas, olid kõhulahtisus (45,5%), väsimus (32,8%), seljavalu (32,0%), asteenia (28,2%), unetus (27,6%), lööve (24,3%), isu vähenemine (23,1%), köha (22,7%), palavik (21,4%) ja lihasspasmid (20,5%).

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja kes saavad lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga

Tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini ( $\geq 5\%$ ) kombinatsioonravi korral melfalaani, prednisooni ja lenalidomiidiga, millele järgnes säilitusravi lenalidomiidiga (MPR+R) või platseebo (MPR+p), võrreldes melfalaani, prednisooni ja platseebo kombinatsioonraviga, millele järgnes platseebo (MPp+p), olid järgmised:

- febriline neutropeenia (6,0%),
- aneemia (5,3%).

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini MPR+R või MPR+p korral kui MPp+p korral, olid neutropeenia (83,3%), aneemia (70,7%), trombotsütopeenia (70,0%), leukopeenia (38,8%), kõhukinnisus (34,0%), kõhulahtisus (33,3%), lööve (28,9%), palavik (27,0%), perifeerne turse (25,0%), köha (24,0%), söögiisu vähenemine (23,7%) ja asteenia (22,0%).

Hulgimüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

Kahes III faasi platseebokontrolliga uuringus said 353 hulgimüeloomiga patsienti kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga ning 351 patsienti kombinatsioonravi platseebo ja deksametasooniga.

Raskeimad kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini kombinatsioonravi korral lenalidomiidi ja deksametasooniga kui platseebo ja deksametasooni kombinatsioonravi korral, olid järgmised:

- venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia; vt lõik 4.4),
- 4. raskusastme neutropeenia (vt lõik 4.4).

Lenalidomiidi kõrvaltoimed, mis tekkisid sagedamini lenalidomiidi ja deksametasooniga kui platseebo ja deksametasooniga hulгимüeloomi kliiniliste uuringute (MM-009 ja MM-010) koondandmete põhjal, olid väsimus (43,9%), neutropeenia (42,2%), kõhukinnisus (40,5%), kõhulahtisus (38,5%), lihaskramp (33,4%), aneemia (31,4%), trombotsütopeenia (21,5%) ja lööve (21,2%).

#### Müelodüsplastilised sündroomid

Lenalidomiidi üldine ohutusprofiil müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel põhineb kokku 286 patsiendi andmetel ühest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust (vt lõik 5.1). II faasi uuringus said kõik 148 patsienti ravi lenalidomiidiga. III faasi uuringu topeltpimedas faasis manustati 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 5 mg, 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 10 mg ja 67 patsienti said platseebot.

Enamik lenalidomiidi kõrvaltoimeid tekkis esimesel 16 ravinädalal.

Tõsised kõrvaltoimed on muuhulgas:

- venoosne trombemboolia (süvaveenitromboos, kopsuarteri emboolia, vt lõik 4.4);
- 3. või 4. raskusastme neutropeenia, febrilne neutropeenia ja 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis tekkisid sagedamini III faasi uuringu lenalidomiidi rühmades kui kontrollrühmas, olid neutropeenia (76,8%), trombotsütopeenia (46,4%), kõhulahtisus (34,8%), kõhukinnisus (19,6%), iiveldus (19,6%), sügelus (25,4%), lööve (18,1%), väsimus (18,1%) ja lihasspasmid (16,7%).

#### Mantelrakuline lümfoom

Lenalidomiidi üldine ohutusprofiil mantelrakulise lümfoomiga patsientidel põhineb kokku 254 patsiendi andmetel II faasi randomiseeritud kontrollitud uuringust MCL-002 (vt lõik 5.1). Tabelisse 3 on täiendavalt lisatud kõrvaltoimed toetavast uuringust MCL-001.

Tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati uuringu MCL-002 (vähemalt 2-protsendine erinevus) lenalidomiidirühmas sagedamini kui kontrollrühmas, olid:

- neutropeenia (3,6%);
- kopsuarteri trombemboolia (3,6%);
- kõhulahtisus (3,6%).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis tekkisid uuringu MCL-002 lenalidomiidirühmas sagedamini kui kontrollrühmas, olid neutropeenia (50,9%), aneemia (28,7%), kõhulahtisus (22,8%), väsimus (21,0%), kõhukinnisus (17,4%), palavik (16,8%) ja lööve (sh allergiline dermatiit; 16,2%).

Uuringus MCL-002 oli üldise varajase suremuse (20 nädala jooksul) ilmne suurenemine. Patsientidel, kellel ravieelselt on suur kasvajakoomus, on varajase surma tõenäosus suurem: varajane suremus lenalidomiidirühmas oli 16/81 (20%) ja kontrollrühmas 2/28 (7%). 52 nädala jooksul olid vastavad näitajad 32/81 (39,5%) ja 6/28 (21%); vt lõik 5.1.

1. ravitsükli jooksul katkestati suure kasvajakoomusega patsientide ravi lenalidomiidirühmas 11/81 (14%) vs. kontrollrühmas 1/28 (4%). Suure kasvajakoomusega patsientide ravi katkestamise peamiseks põhjuseks lenalidomiidirühmas 1. ravitsükli jooksul olid kõrvalnähud 7/11 (64%). Suur kasvajakoomus määratleti kui vähemalt üks kasvajakolle läbimõõduga  $\geq 5$  cm või 3 kasvajakollet  $\geq 3$  cm.

#### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga, on loetletud allpool organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed jagatud vastavatesse kategooriatesse suurima esinemissageduse põhjal, mida täheldati mis tahes peamises kliinilises uuringus.

Hulgimüeloomi monoravi kokkuvõtlik tabel

Järgmine tabel põhineb andmetel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi uuringutest lenalidomiidi säilitusravi saanud patsientidega, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine. Kesksetes hulgimüeloomi uuringutes ei kohandatud andmeid ravi pikema kestuse suhtes lenalidomiidi ravirühmades, kus ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni vs. platseeborühmadega

**Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes hulgimüeloomiga patsientidel, kes said säilitusravi lenalidomiidiga**

<b>Organsüsteem/eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus</b>	<b>3.–4. raskusastme kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud <sup>◊,a</sup> , ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeeniline infektsioon, bronhiit <sup>◊</sup> , gripp <sup>◊</sup> , gastroenteriit <sup>◊</sup> , sinusiit, nasofarüngiit, riniit  <u>Sage</u> infektsioon <sup>◊</sup> , kuseteedeinfektsioon <sup>◊,*</sup> , alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon <sup>◊</sup>	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud <sup>◊,a</sup> , neutropeeniline infektsioon  <u>Sage</u> sepsis <sup>◊,b</sup> , baktereemia, kopsuinfektsioon <sup>◊</sup> , alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bronhiit <sup>◊</sup> , gripp <sup>◊</sup> , gastroenteriit <sup>◊</sup> , võõtohatid <sup>◊</sup> , infektsioon <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Sage</u> müelodüsplastiline sündroom <sup>◊,*</sup>	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , febriline neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia, leukopeenia <sup>◊</sup> , lümfopeenia	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , febriline neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia, leukopeenia <sup>◊</sup> , lümfopeenia  <u>Sage</u> panttsütopeenia <sup>◊</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> hüpokaleemia	<u>Sage</u> hüpokaleemia, dehüdratsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> paresteesia  <u>Sage</u> perifeerne neuropaatia <sup>c</sup>	<u>Sage</u> peavalu
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia <sup>◊,*</sup>	<u>Sage</u> süvaveeni tromboos <sup>^,◊,d</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> köha  <u>Sage</u> düspnoe <sup>◊</sup> , rinorröa	<u>Sage</u> düspnoe <sup>◊</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus  <u>Sage</u> oksendamine, kõhuvalu	<u>Sage</u> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus



Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed/esinemissagedus
	ülakõhus	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Väga sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööve, nahakuivus	<u>Sage</u> lööve, sügelus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid  <u>Sage</u> müalgia, lihas-skeleti valu	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, asteenia, palavik	<u>Sage</u> väsimus, asteenia

<sup>◊</sup> Tõsised kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoostitud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

<sup>†</sup> Kehtib ainult ravimi tõsiste kõrvaltoimete kohta.

<sup>^</sup> Vt lõik 4.8, „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”.

<sup>a</sup> Kõrvaltoime üldtermin „kopsupõletikud” hõlmab järgmisi eelistermineid: koldeline kopsupõletik, krupoosne kopsupõletik, *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud kopsupõletik, kopsupõletik, *Klebsiella pneumoniae* põhjustatud kopsupõletik, *Legionella* kopsupõletik, mükoplasma-kopsupõletik, pneumokokk-kopsupõletik, streptokokk-kopsupõletik, viiruslik kopsupõletik, kopsude häire, pneumoniit.

<sup>b</sup> Kõrvaltoime üldtermin „sepsis” hõlmab järgmisi eelistermineid: bakteriaalne sepsis, pneumokokk-sepsis, sepsis, septiline šokk, stafülokokk-sepsis.

<sup>c</sup> Kõrvaltoime üldtermin „perifeerne neuropaatia” hõlmab järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia.

<sup>d</sup> Kõrvaltoime üldtermin „süvaveeni tromboos” hõlmab järgmisi eelistermineid: süvaveeni tromboos, tromboos, venoosne tromboos.

#### Kokkuvõtlik tabel hulgimüeloomi kombinatsioonravi kohta

Järgnev tabel on koostatud andmete põhjal, mis on kogutud hulgimüeloomi kombinatsioonravi kliinilistest uuringutest. Andmeid ei ole kohandatud ravi pikema kestuse suhtes lenalidomiidi sisaldava ravi rühmades, milles ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, võrreldes võrdlusravi rühmadega hulgimüeloomi olulise tähtsusega uuringutes (vt lõik 5.1).

**Tabel 2. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes hulgimüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooni või melfalaani ja prednisooniga**

Organsüsteem / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>◊</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , nasofarüngiit, farüngiit, bronhiit <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> sepsis <sup>◊</sup> , sinusiit <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , tselluliit <sup>◊</sup> , sepsis <sup>◊</sup> , bronhiit <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (k.a tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Aeg-ajalt</u> basaalrakuline kartsinoom <sup>^,◊</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,◊,*</sup>	<u>Sage</u> äge müeloidne leukeemia <sup>◊</sup> , müelodüsplastiline sündroom <sup>◊</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,◊,**</sup>  <u>Aeg-ajalt</u> T-rakuline äge leukeemia <sup>◊</sup> , basaalrakuline kartsinoom <sup>^,◊</sup> , kasvaja lahustussündroom

<b>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia<sup>^,◇</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,◇</sup>, aneemia<sup>◇</sup>, hemorraagiline häire<sup>^</sup>, leukopeenia</p> <p><u>Sage</u> febrilne neutropeenia<sup>^,◇</sup>, pantsütopeenia<sup>◇</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> hemolüüs, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, hemolüütiline aneemia</p>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia<sup>^,◇</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,◇</sup>, aneemia<sup>◇</sup>, leukopeeniad</p> <p><u>Sage</u> febrilne neutropeenia<sup>^,◇</sup>, pantsütopeenia<sup>◇</sup>, hemolüütiline aneemia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> hüperkoagulatsioon, koagulopaatia</p>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	<u>Aeg-ajalt</u> ülitundlikkus <sup>^</sup>	
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> hüpotüreosis	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<p><u>Väga sage</u> hüpokaleemia<sup>◇</sup>, hüperglükeemia, hüpokaltseemia<sup>◇</sup>, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus</p> <p><u>Sage</u> hüpomagneseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon<sup>◇</sup>, hüperkaleemia<sup>+</sup></p>	<p><u>Sage</u> hüpokaleemia<sup>◇</sup>, hüperglükeemia, hüpokaltseemia<sup>◇</sup>, suhkurtõbi<sup>◇</sup>, hüpfosfateemia, hüponatreemia<sup>◇</sup>, hüperurikeemia, podagra, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus</p>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<p><u>Väga sage</u> depressioon, unetus</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> libiidokadu</p>	<u>Sage</u> depressioon, unetus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> perifeersed neuropaatiad (välja arvatud motoorne neuropaatia), pööratud tunne, treemor, maitsehäire, peavalu</p> <p><u>Sage</u> ataksia, tasakaaluhäired</p>	<p><u>Sage</u> aju-veresoonkonna häire<sup>◇</sup>, pööratud tunne, süngoop</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koljusisene verejooks<sup>^</sup>, transitoorne isheemiline atakk, tserebraalne isheemia</p>
<b>Silma kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> kataraktid, nägemise hägustumine</p> <p><u>Sage</u> vähenenud nägemisteravus</p>	<p><u>Sage</u> katarakt</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> nägemise kadumine</p>
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	<u>Sage</u> kurtus (sealhulgas kuulmisnõrkus), tinnitus	
<b>Südame häired</b>	<p><u>Sage</u> kodade virvendus<sup>◇</sup>, bradükardia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> arütmia, QT-intervalli pikenedamine, kodade laperdus, ventrikulaarsed ekstrasüstolid</p>	<p><u>Sage</u> müokardiinfarkt (sh äge)<sup>^,◇</sup>, kodade virvendus<sup>◇</sup>, südame paispuudulikkus<sup>◇</sup>, tahhükardia, südamepuudulikkus<sup>◇</sup>, müokardi isheemia<sup>◇</sup></p>

<b>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud, valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^,◊</sup></p> <p><u>Sage</u> hüpotensioon<sup>◊</sup>, hüpertensioon, ekhümoos<sup>^</sup></p>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^,◊</sup></p> <p><u>Sage</u> vaskuliit</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> isheemia, perifeerne isheemia, tserebraalne venoosne siinustromboos</p>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> düspnoe<sup>◊</sup>, ninaverejooks<sup>^</sup></p>	<p><u>Sage</u> respiratoorne distress<sup>◊</sup>, düspnoe<sup>◊</sup></p>
<b>Seedetrakti häired</b>	<p><u>Väga sage</u> kõhulahtisus<sup>◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊</sup>, iiveldus, oksendamine, düspepsia</p> <p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks (sealhulgas pära- ja hemorroidide veritsemine, peptilise haavandi veritsemine ja igemete veritsemine)<sup>^</sup>, suukuivus, suupõletik, neelamishäire, düsfaagia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koliit, tüfliit</p>	<p><u>Sage</u> kõhulahtisus<sup>◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊</sup>, iiveldus, oksendamine</p>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<p><u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides<sup>◊</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus<sup>^</sup></p>	<p><u>Sage</u> kolestaas<sup>◊</sup>, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides<sup>◊</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus<sup>^</sup></p>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lööbed, sügelus</p> <p><u>Sage</u> nõgestõbi, hüperhidroos, nahakuivus, naha hüperpigmentatsioon, ekseem, erüteem</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> nahavärvuse muutused, valgusülitundlikkuse reaktsioon</p>	<p><u>Sage</u> Lööbed</p>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lihasspasmid, luuvalu<sup>◊</sup>, lihas-skeleti ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◊</sup>), artralgiat<sup>◊</sup></p> <p><u>Sage</u> lihasnõrkus, liigeste turse, müalgia</p>	<p><u>Sage</u> lihasnõrkus, luuvalu<sup>◊</sup>, lihas-skeleti ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◊</sup>)</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> liigeste turse</p>

Organsüsteem / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<u>Väga sage</u> neerupuudulikkus (sealhulgas äge) <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> hematuuria <sup>^</sup> , kusepeetus, kusepidamatus  <u>Aeg-ajalt</u> omandatud Fanconi sündroom	<u>Aeg-ajalt</u> neerutorukeste nekroos
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	<u>Sage</u> erektsioonihäire	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus <sup>◊</sup> , turse (sealhulgas perifeerne turse), palavik <sup>◊</sup> , asteenia, gripitaoline haigestumine (sealhulgas palavik, köha, lihasvalu, lihas-skeleti valu, peavalu ja külmavärinad)  <u>Sage</u> valu rindkeres, letargia	<u>Sage</u> väsimus <sup>◊</sup> , palavik <sup>◊</sup> , asteenia
<b>Uuringud</b>	<u>Sage</u> C-reaktiivse valgu taseme tõus	
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	<u>Sage</u> kukkumine, põrutus <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

<sup>◊</sup> Tõsistena teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes hulgitüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga koos deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga.

+ Kehtib ainult tõsiste kõrvaltoimete kohta

\* Lamerakulist nahavähki esines kliinilistes uuringutes varem ravitud tüeloomiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega

\*\* Lamerakulist nahavähki esines kliinilises uuringus müeloomi esmasdiagnoosiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega

#### Kokkuvõtlik tabel monoravi kohta

Järgnevad tabelid on koostatud andmete põhjal, mis on kogutud müelodüsplastiliste sündroomide ja mantelrakulise lümfoomi monoravi peamistest kliinilistest uuringutest.

**Tabel 3. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga#**

Organsüsteem / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup>	<u>Väga sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , bronhiit
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , neutropeenia <sup>^,◊</sup> , leukopeeniad	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , neutropeenia <sup>^,◊</sup> , leukopeeniad  <u>Sage</u> febrilne neutropeenia <sup>^◊</sup>

Organsüsteem / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> hüpotüreooos	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine  <u>Sage</u> hemokromatoos, kehakaalu langus	<u>Sage</u> hüperglükeemia <sup>◇</sup> , söögiisu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		<u>Sage</u> meeleolu muutus <sup>◇,~</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> pööratustunne, peavalu  <u>Sage</u> paresteesia	
<b>Südame häired</b>		<u>Sage</u> äge müokardiinfarkt <sup>^,◇</sup> , kodade virvendus <sup>◇</sup> , südamepuudulikkus <sup>◇</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> hüpertensioon, hematoom	<u>Sage</u> venoosse trombemboolia juhud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia <sup>^,◇</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> ninaverejooks <sup>^</sup>	
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus <sup>◇</sup> , kõhuvalu (k.a ülakõhus), iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus  <u>Sage</u> suukuivus, düspepsia	<u>Sage</u> kõhulahtisus <sup>◇</sup> , iiveldus, hambavalu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorses näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorses näitajates
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed, nahakuivus, sügelus	<u>Sage</u> lööbed, sügelus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, lihas-skeleti valu (k.a seljavalu <sup>◇</sup> ja jäsemevalu), artralgia, müalgia	<u>Sage</u> seljavalu <sup>◇</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		<u>Sage</u> neerupuudulikkus <sup>◇</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, perifeerne turse, gripitaoline haigestumine (k.a palavik, köha, farüngiit, müalgia, lihas-skeleti valu, peavalu)	<u>Sage</u> Palavik
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>		<u>Sage</u> Kukkumine

<sup>^</sup>vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

<sup>◇</sup>Müelodüsplastiliste sündroomide kliinilistes uuringutes teatatud tõsiste kõrvalnähtadena.

~Meeleolu muutusest teatati müelodüsplastiliste sündroomide III faasi uuringus sageda tõsise kõrvalnähtuna; sellest ei teatatud 3. või 4. astme kõrvalnähtuna.

Ravimi omaduste kokkuvõttesse lisamiseks kasutatud algoritm: kõik III faasi uuringu algoritmiga arvesse võetud kõrvaltoimed on lisatud EL-i ravimi omaduste kokkuvõttesse. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust kontrolliti täiendavalt II faasi uuringu algoritmiga ja kui nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli II faasi uuringus suurem kui III faasi uuringus, lisati kõrvaltoime EL-i ravimi omaduste kokkuvõttesse II faasi uuringus esinenud sagedusega.

#Müelodüsplastiliste sündroomide puhul kasutatud algoritm:

- Müelodüsplastiliste sündroomide III faasi uuring (topeltpime ohutuspopulatsioon, lenalidomiidi 5/10 mg ja platseebo vahel algse annustamisskeemiga tekkinud erinevus vähemalt 2 uuringus osalejale)
  - Kõik raviga seotud kõrvalnähud  $\geq 5\%$  uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 2% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel
  - Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähud 1% uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 1% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel
  - Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähud 1% uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 1% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel
- Müelodüsplastiliste sündroomide II faasi uuring
  - Kõik raviga seotud kõrvalnähud  $\geq 5\%$  lenalidomiidiga ravitud uuritavatest
  - Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähud 1% lenalidomiidiga ravitud uuritavatest
  - Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähud 1% lenalidomiidiga ravitud uuritavatest

**Tabel 4. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga**

<b>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◇</sup> , nasofarüngiit, kopsupõletik <sup>◇</sup>  <u>Sage</u> sinusiit	<u>Sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◇</sup> , kopsupõletik <sup>◇</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Sage</u> kasvaja ägenemisreaktsioon	<u>Sage</u> kasvaja ägenemisreaktsioon, lamerakuline nahavähk <sup>^◇</sup> , basaarakuline kartsinoom <sup>^◇</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^</sup> , neutropeenia <sup>^◇</sup> , leukopeeniad <sup>◇</sup> , aneemia <sup>◇</sup>  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^◇</sup>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^</sup> , neutropeenia <sup>^◇</sup> , aneemia <sup>◇</sup>  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^◇</sup> , leukopeeniad <sup>◇</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine, kehakaalu langus, hüpokaleemia  <u>Sage</u> dehüdratsioon <sup>◇</sup>	<u>Sage</u> dehüdratsioon <sup>◇</sup> , hüponatreemia, hüpokaltseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<u>Sage</u> insomnia	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> düsgeusia, peavalu, perifeerne neuropaatia	<u>Sage</u> perifeerne sensoorne neuropaatia, letargia
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	<u>Sage</u> vertiigo	
<b>Südame häired</b>		<u>Sage</u> müokardiinfarkt (sealhulgas äge) <sup>^◇</sup> , südamepuudulikkus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> hüpotensioon <sup>◇</sup>	<u>Sage</u> süvaveenitromboos <sup>◇</sup> , kopsuarteri trombemboolia <sup>^◇</sup> , hüpotensioon <sup>◇</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> düspnoe <sup>◇</sup>	<u>Sage</u> düspnoe <sup>◇</sup>

Organsüsteem / eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , iiveldus <sup>◊</sup> , oksendamine <sup>◊</sup> , kõhukinnisus  <u>Sage</u> kõhuvalu <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , kõhuvalu <sup>◊</sup> , kõhukinnisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed (sh allergiline dermatiit), sügelus  <u>Sage</u> öine higistamine, nahakuivus	<u>Sage</u> lööbed
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, seljavalu  <u>Sage</u> artralgia, jäsemevalu, lihasnõrkus <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> seljavalu, lihasnõrkus <sup>◊</sup> , artralgia, jäsemevalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		<u>Sage</u> neerupuudulikkus <sup>◊</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, asteenia <sup>◊</sup> , perifeerne turse, gripitaoline haigestumine (k.a palavik <sup>◊</sup> , köha)  <u>Sage</u> külmavärinad	<u>Sage</u> palavik <sup>◊</sup> , asteenia <sup>◊</sup> , väsimus

<sup>◊</sup>vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

<sup>◊</sup>Mantelrakulise lümfoomi kliinilistes uuringutes teatatud tõsiste kõrvalnähtudena.

Mantelrakulise lümfoomi puhul kasutatud algoritm:

- Mantelrakulise lümfoomi kontrolliga II faasi uuring
  - Kõik raviga seotud kõrvalnähud  $\geq 5\%$  uuringus osalejatest lenalidomiidirühmas ja osakaalude vähemalt 2% erinevus lenalidomiidi ja kontrollrühma vahel.
  - Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähud  $\geq 1\%$  uuringus osalejatest lenalidomiidirühmas ja osakaalude vähemalt 1,0% erinevus lenalidomiidi ja kontrollrühma vahel.
  - Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähud  $\geq 1\%$  uuringus osalejatest lenalidomiidirühmas ja osakaalude vähemalt 1,0% erinevus lenalidomiidi ja kontrollrühma vahel.
- Mantelrakulise lümfoomi II faasi tüe rühmaga uuring
  - Kõik raviga seotud kõrvalnähud  $\geq 5\%$  uuritavatest.
  - Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähud, millest teatati vähemalt 2 uuritaval.
  - Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähud, millest teatati vähemalt 2 uuritaval.

#### Kokkuvõtlik tabel turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta

Lisaks eelnevalt loetletud kõrvaltoimetele olulise tähtsusega kliinilistes uuringutes on järgnev tabel koostatud turuletulekujärgselt kogutud andmete põhjal.

**Tabel 5. Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast turuletulekut lenalidomiidiga ravitud patsientidel**

Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Teadmata</u> Viirusinfektsioonid, k.a <i>herpes zoster</i> <sup>?</sup> ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine	<u>Teadmata</u> Viirusinfektsioonid, sealhulgas <i>herpes zoster</i> <sup>?</sup> ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)</b>		<u>Harv</u> kasvaja lahustussündroom

Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Teadmata</u> Omandatud hemofiilia	
<b>Immunsüsteemi häired</b>	<u>Teadmata</u> Siirdatud soliidorgani äratõuge	
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> hüpertüreos	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		<u>Teadmata</u> interstitsiaalne pneumoniit
<b>Seedetrakti häired</b>		<u>Teadmata</u> pankreatiit, seedetrakti perforatsioon (sealhulgas divertikulaarne, soole ja jämesoole perforatsioon)^
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus^, toksiline hepatiit^, tsütolüütiline hepatiit^, kolestaatiline hepatiit^, tsütolüütilise/kolestaatilise hepatiidi segavorm^	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus^, toksiline hepatiit^
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		<u>Aeg-ajalt</u> Angioödeem  <u>Harv</u> Stevensi-Johnsoni sündroom^, epidermise toksiline nekroolüüs^  <u>Teadmata</u> leukotsütoklastiline vaskuliit, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega^

^vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### Teratogeensus

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskekujulisi ja eluohtlikke sünnidefekte. Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid väärandeid, nagu kirjeldatud talidomiidiga (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal on lenalidomiid inimestele eeldatavasti teratogeenne.

#### Neutropeenia ja trombotsütopeenia

- Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom: patsientidel, kes saavad pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist säilitusravi lenalidomiidiga

Lenalidomiidiga säilitusravi pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist seostatakse 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega võrreldes platseeboga säilitusravi rühmaga (uuringus CALGB 100104 vastavalt 32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 16,4% vs. 0,7%). Raviga seotud neutropeenia kõrvaltoimejuhtudest, mis põhjustasid ravi lõpetamise lenalidomiidiga, teatati vastavalt 2,2% uuringu CALGB 100104 patsientidest ja 2,4% uuringu IFM 2005-02 patsientidest. Mõlemas uuringus teatati 4. raskusastme febrilise neutropeeniast sarnase sagedusega säilitusravi lenalidomiidi- ja platseeborühmades (vastavalt uuringus CALGB 100104 0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 0,3% vs.



0%).

Lenalidomiidiga säilitusravi pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist seostati 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia suurema esinemissagedusega võrreldes platseeboga (uuringus CALGB 100104 vastavalt 37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 13,0% vs. 2,9%).

- Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom: patsiendid, kes ei sobinud siirdamiseks ja kes said kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga väikeses annuses

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga on seotud 4. astme neutropeenia madalama tekkesagedusega (8,5% Rd- ja Rd18-rühmas võrreldes MPT-rühmaga (15%)). 4. astme febrilset neutropeeniat täheldati harva (0,6% Rd- ja Rd18-rühmas võrreldes 0,7% -ga MPT-rühmas).

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga on seotud 3. ja 4. astme trombotsütopeenia madalama tekkesagedusega (8,1% Rd- ja Rd18-rühmas võrreldes MPT-rühmaga (11%)).

- Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom: patsiendid, kes ei sobinud siirdamiseks ja keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga väikeses annuses

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema tekkesagedusega (34,1% MPR+R/MPR+p rühmades ja MPP+p rühmas (7,8%)). Täheldati 4. raskusastme febrilse neutropeenia sümptomit tekkesagedust (1,7% MPR+R/MPR+p rühmades ja 0,0% MPP+p rühmas).

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga on seotud 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeenia suurema tekkesagedusega (40,4% MPR+R/MPR+p rühmades), võrreldes ja MPP+p-rühmaga (13,7%).

- Hulgimüeloom: patsiendid, keda on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulgimüeloomiga patsientidel on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (5,1% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,6% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidest). Palavikuga kulgevaid 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode esines harva (0,6% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,0% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidest).

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulgimüeloomiga patsientidel on seotud 3. ja 4. raskusastme trombotsütopeenia suurema esinemissagedusega (vastavalt 9,9% ja 1,4% lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 2,3% ja 0,0% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidest).

- Müelodüsplastiliste sündroomidega patsiendid

Müelodüsplastiliste sündroomidega patsientide ravimisel lenalidomiidiga suureneb 3. või 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus (74,6% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 14,9% platseebot saanud patsientidest III faasi uuringus). 3. või 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode täheldati 2,2% lenalidomiidiga ravitud patsientidest võrreldes 0,0% platseebot saanud patsientidest. Lenalidomiidiga kaasneb 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia esinemissageduse suurenemine (37% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 1,5% platseebot saanud patsientidest III faasi uuringus).

- Mantelrakulise lümfoomiga patsiendid

Mantelrakulise lümfoomiga patsientide ravimisel lenalidomiidiga suureneb 3. või 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus (43,7% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 33,7% kontrollrühma patsientidest II faasi uuringus). 3. või 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode täheldati 6,0% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 2,4% kontrollrühma patsientidel.

### Venoosne trombemboolia

Lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga hulgemüeloomiga patsientidel ja vähemal määral lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga hulgemüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomidega ja mantelrakulise lümfoomiga patsientidel on seotud süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia riski suurenemisega (vt lõik 4.5). Tromboosiriski võib nendel patsientidel suurendada ka erütropoeesi stimuleerivate ravimite samaaegne manustamine või varasem süvaveenitromboos anamneesis.

### Müokardiinfarkt

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud müokardiinfarktist, eriti teadaolevate kaasuvate ohutegurite korral.

### Veritsemishäired

Veritsemishäired on loetletud mitme organsüsteemi klassi all: vere ja lümfisüsteemi häired, närvisüsteemi häired (koljusisene verejooks), respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired (ninaverejooks), seedetrakti häired (igemete veritsemine, hemorroidide veritsemine, pärakuverejooks), neerude ja kuseteede häired (hematuuria), vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused (nahakontusioon) ning vaskulaarsed häired (ekhümoos).

### Allergilised reaktsioonid

On teatatud allergilise reaktsiooni/ülitundlikkuse juhtudest. Kirjanduses on mainitud lenalidomiidi ja talidomiidi vahelise ristreaktsiooni võimalust.

### Rasketest nahareaktsioonid

On teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, epidermise toksilisest nekrolüüsist ja DRESSist lenalidomiidi kasutamisel. Patsiente, kellel talidomiidon varasemalt põhjustanud raske lööbe, ei tohi lenalidomiidiga ravida (vt lõik 4.4).

### Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

Eelnevalt ravitud müeloomiga patsientide kliinilistes uuringutes lenalidomiidi/deksametasooniga, võrreldes kontrollrühmadega; põhiliselt basaal- või lamerakulised nahavähid.

### Äge müeloidne leukeemia

- Hulgemüeloom

Ägeda müeloidse leukeemia juhtumeid on kliinilistes uuringutes täheldatud esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaaniga või vahetult pärast ravi suures annuses melfalaaniga ja autoloogsete tüvirakkude siirdamist (vt lõik 4.4). Sageduse tõusu suurenemist ei täheldatud kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel, kes said lenalidomiidi kombinatsioonis deksametasooniga väikeses annuses, võrreldes talidomiidi kasutamisega kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga.

- Müelodüsplastilised sündroomid

Vereülekannetest sõltuvatel 5q deletsiooniga patsientidel seostatakse ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise riski ravielsete näitajatega, k.a komplekssete tsütogeneetiliste muutuste ja TP53-mutatsiooniga (vt lõik 4.4). Ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise hinnanguline 2-aastane kumulatiivne risk isoleeritud 5q deletsiooniga patsientidel oli 13,8%, võrreldes 17,3% patsientidel, kellel oli 5q deletsioon ja üks täiendav tsütogeneetiline häire, ja 38,6% kompleksse kariotüübiga patsientidel.

Müelodüsplastilise sündroomiga patsientidega lenalidomiidi kliinilise uuringu järelanalüüsil oli hinnanguline 2-aastane progressioonimäär ägedaks müeloidseks leukeemiaks IHC-p53-positiivsetel patsientidel 27,5% ja IHC-negatiivsetel patsientidel 3,6% ( $p = 0,0038$ ). IHC-p53-positiivsetest patsientidest oli ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise risk väiksem patsientidel, kes saavutasid ravivastusena vereülekannetest sõltumatus (11,1%), võrreldes ravivastuseta patsientidega (34,8%).

### Maksahäired

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (teadmata sagedusega): äge maksapuudulikkus ja kolestaas (mõlemad võivad lõppeda surmaga), toksiline hepatiit, tsütolüütiline hepatiit ning tsütolüütilise ja kolestaatilise hepatiidi segavorm.

#### Rabdomüolüüs

Harva on täheldatud rabdomüolüüsi juhte, mõned neist juhul, kui lenalidomiidi manustati koos statiiniga.

#### Kilpnäärmehäired

Teatatud on hüpertüreooosi ja hüpertüreooosi juhtudest (vt lõik 4.4 „Kilpnäärmehäired“).

#### Kasvaja ägenemisreaktsioon ja kasvaja lahustussündroom

Uuringus MCL-002 tekkis kasvaja ägenemisreaktsioon ligikaudu 10% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 0% kontrollrühmas. Enamik juhtudest tekkis 1. tsüklis, kõik olid hinnanguliselt seotud raviga ja enamiku raskusaste oli teatistes 1. või 2. Kasvaja ägenemisreaktsiooni risk võib olla patsientidel, kellel mantelrakulise lümfoomi rahvusvahelise prognostilise indeksi (MIPI) väärtus on haiguse diagnoosimisel kõrge või suuremõõtmelise kasvaja korral (vähemalt üks kahjustus pikima diameetriga  $\geq 7$  cm). Uuringus MCL-002 teatati kasvaja lahustussündroomist ühel patsiendil kummaski kahest ravirühmast. Toetavas uuringus MCL-001 tekkis kasvaja ägenemisreaktsioon ligikaudu 10% uuritavatest, kõikide raskusaste teatistes oli 1. või 2. ja kõik olid hinnanguliselt seotud raviga. Enamik kõrvaltoimetest tekkis 1. tsüklis. Uuringus MCL-001 ei teatatud kasvaja lahustussündroomist (vt lõik 4.4).

#### Seedetrakti häired

Ravi ajal lenalidomiidiga on teatatud seedetrakti perforatsioonidest. Seedetrakti perforatsioonid võivad põhjustada septilisi tüsistusi ja võivad lõppeda surmaga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Lenalidomiidi üleannustamise kohta patsientidele spetsiifiline kogemus puudub, kuigi varieeruvate annustega uuringutes on mõnede patsientidele manustatud kuni 150 mg ja ühekordse annusega uuringutes on mõnele patsiendile manustatud kuni 400 mg. Annust limiteeriv toksilisus oli nendes uuringutes peamiselt hematoloogiline. Üleannustamise korral on näidustatud toetav ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunosupressandid. ATC-kood: L04AX04.

#### Toimemehhanism

Lenalidomiidi toimemehhanism hõlmab antineoplastilist, antiangiogeenset, erütropoetsi stimuleerivat ja immunomoduleerivat toimet. Täpsemalt pärsib lenalidomiid teatud hematopoeetiliste kasvajakude proliferatsiooni (k.a MM plasmavähirakud, samuti 5. kromosoomi deletsiooniga rakud) suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud) vahendatud immuunsust ja NKT-rakkude arvu, pärsib angiogeneesi, blokeerides endoteelirakkude migratsiooni ja adhesiooni, ning seeläbi takistab mikroveresoonte formeerumist, võimendab lootehemoglobiini tootmist CD34+ hematopoeesi tüvirakkudes ning pärsib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF- $\alpha$  ja IL-6) tootmist monotsüütides.

5q deletsioonist tingitud müelodüsplastiliste sündroomide puhul pärssis lenalidomiid selektiivselt ebanormaalselt kloonid, suurendades 5q deletsiooniga rakkude apoptoosi.

Lenalidomiid seondub otseselt tserebloniga, mis on osa cullin-RING E3 ubikvitiini ligaasi ensüümikompleksist, millesse kuuluvad desoksüribonukleiinhappe (DNA) kahjustusega seonduv valk 1 (DDB1), cullin 4 valk (CUL4) ja cullin -valkude regulaator 1 (Roc1). Lenalidomiidi juuresolekul seob tsereblon substraatvalke Aiolos ja Ikaros, mis on lümfoidsed transkriptsioonifaktorid, põhjustades nende ubikvitiniseerimise ja järgneva lagundamise, mille tulemuseks on tsütotoksiline ja immunomoduleeriv toime.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust on hinnatud viies III faasi uuringus esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kahes III faasi uuringus ägenenud refraktoorse hulgimüeloomiga patsientidel, ühes III faasi uuringus ja ühes II faasi uuringus müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel ja ühes II faasi uuringus mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, mida kirjeldatakse järgnevalt.

#### Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom

- Lenalidomiidiga säilitusravi patsientidel, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes III faasi mitmekeskuselises, juhuslikustatud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, 2 paralleelse rühmaga uuringus: CALGB 100104 ja IFM 2005-02

#### *CALGB 100104*

Uuringusse kaasamise tingimustele vastasid patsiendid vanuses 18 kuni 70 aastat, kellel oli aktiivne hulgimüeloom, mis vajab ravi ja ei olnud progresseerunud pärast esmast ravi.

Patsiendid juhuslikustati 90...100 päeva jooksul pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist suhtega 1 : 1 säilitusravile kas lenalidomiidi või platseeboga. Säilitusannus oli 10 mg üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsükli 1.–28. päeval (mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel 15 mg-ni üks kord ööpäevas) ning ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression free survival*, PFS) alates juhuslikustamisest kuni progresseerumise või surmani, olenevalt sellest, kumb juhtus enne; selle uuringuga ei uuritud üldise elulemuse tulemusnäitajat. Kokku jagati juhuvalikuna 460 patsienti: 231 patsienti lenalidomiidi ja 229 patsienti platseeborühma. Demograafilised ja haigustega seotud näitajad olid mõlemas rühmas tasakaalus.

Uuringu pimemeetod avati andmete järelevalvekomitee soovitusel pärast progresseerumisvaba elulemuse plaanilise vaheanalüüsi lävendväärtuse ületamist. Pärast avamist lubati platseeborühma patsientidel enne haiguse progresseerumist minna üle ravile lenalidomiidiga.

Progresseerumisvaba elulemuse (PFS) tulemused avamisel, pärast plaanilist vaheanalüüsi, andmete kogumise lõppkuupäevaga 17. detsember 2009 (jälgimisperiood 15,5 kuud), näitasid haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist 62% võrra lenalidomiidirühmas (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Mediaanne üldine PFS oli 33,9 kuud (95% CI NE, NE) lenalidomiidirühmas vs. 19,0 kuud (95% CI 16,2; 25,6) platseeborühmas.

PFS kasu täheldati nii täieliku ravivastusega patsientide alarühmas kui ka ilma täieliku ravivastuseta patsientide alarühmas.

Uuringu tulemused, andmete kogumise lõppkuupäevaga 1. veebruar 2016, on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	Lenalidomiid (N = 231)	Platseebo (N = 229)

	Lenalidomiid (N = 231)	Platseebo (N = 229)
<b>PFS uurijate hinnangu põhjal</b>		
PFS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9; 71,7)	<b>29,4</b> (20,7; 35,5)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,76); <0,001	
<b>PFS2</b>		
PFS-i mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI) <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-väärtus <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); <0,001	
<b>Üldine elulemus</b>		
OS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8; NE)	<b>84,2</b> (71,0; 102,7)
8-aastane elulemusmäär, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); < 0,001	
<b>Järeldus</b>		
Mediaan <sup>f</sup> (min, max) kuudes: kõik elusolevad patsiendid	<b>81,9</b> (0,0; 119,8)	<b>81,0</b> (4,1; 119,5)

CI = usaldusintervall; HR = riskisuhe; max = maksimaalne; min = minimaalne; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus;

PFS = progresseerumiseta elulemus;

<sup>a</sup> Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

<sup>b</sup> Mediaani 95% usaldusintervall.

<sup>c</sup> Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmadega seotud riske.

<sup>d</sup> P-väärtus põhineb ravirühmade Kaplan-Meieri kõveral avalduvate erinevuste kihitamata logaritmilisel astaktestil.

<sup>e</sup> Uurimuslik tulemusnäitaja (PFS2). Lenalidomiidi, mida said platseebo rühmas uuritavad, kes uuringu lahtipitserimisel läksid üle enne haiguse progresseerumist, ei võetud arvesse teise astme ravina.

<sup>f</sup> Kõikide elusolevate uuringus osalejate mediaanne järelkontroll pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist.

**Andmete lõppkuupäev:** 17. detsember 2009 ja 1. veebruar 2016

### IFM 2005-02

Uuringusse kaasamise tingimustele vastasid patsiendid vanuses < 65 aastat diagnoosimise ajal, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine ja kellel oli saavutatud hematoloogilise taastumise ajal vähemalt stabiilne ravivastus. Patsiendid juhuslikustati suhtes 1 : 1 säilitusravile lenalidomiidi või platseeboga (10 mg üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–28. päeval, mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel 15 mg-ni üks kord ööpäevas), millele järgnes 2 tsüklit lenalidomiidi konsolideerimist (25 mg ööpäevas 28-päevaste tsüklite 1.–21. päeval). Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus alates juhuslikustamisest kuni progresseerumise või surmani, olenevalt sellest, kumb juhtus enne; selle uuringuga ei uuritud üldise elulemuse tulemusnäitajat. Kokku jagati juhuvalikuna 614 patsienti: 307 patsienti lenalidomiidi ja 307 patsienti platseeborühma.

Uuringu pimemetood avati seirekomisjoni soovitusel pärast plaanilist vaheanalüüsi PFS lävendväärtuse ületamist. Pärast avamist ei läinud platseebot saanud patsiendid üle ravile lenalidomiidiga enne haiguse progresseerumist. Lenalidomiidi rühm katkestati ennetava ohutusmeetmena pärast teiste primaarsete pahaloomuliste kasvaja tasakaalustamatuse avastamist (vt lõik 4.4).

Progresseerumisvaba elulemuse (PFS) tulemused avamisel, pärast plaanilist vaheanalüüsi, andmete kogumise lõppkuupäevaga 7. juuli 2010 (jälgimisperiod 31,4 kuud), näitasid haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist 48% lenalidomiidi kasuks (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p < 0,001). Mediaanne üldine PFS oli 40,1 kuud (95% CI 35,7; 42,4) lenalidomiidirühmas ja 22,8 kuud (95% CI 20,7; 27,4) platseeborühmas.

PFS oli kasu oli täieliku ravivastusega patsientide alarühmas väiksem kui täieliku ravivastuseta patsientide alarühmas.

Uuendatud PFS, andmekogumise lõppkuupäevaga 1. veebruar 2016 (jälgimisperiod 96,7 kuud) näitab PFS eelise jätkumist: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Mediaanne üldine PFS oli lenalidomiidirühmas 44,4 kuud (39,6% CI 52,0; NE) ja platseeborühmas 23,8 kuud (95% CI 21,2; 27,3). Lenalidomiidi ja platseeboga täheldatud PFS2 puhul oli HR 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; p = 0,026). Üldine mediaanne PFS2 oli lenalidomiidirühmas 69,9 kuud (95% CI 58,1; 80,0) ja platseeborühmas 58,4 kuud (95% CI 51,1; 65,0). Lenalidomiidi ja platseeboga täheldatud OS puhul oli

HR 0,90 (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355). Mediaanne elulemuskestus oli lenalidomiidirühmas 105,9 kuud (95% CI 88,8; NE) ja platseeborühmas 88,1 kuud (95% CI 80,7; 108,4).

- Lenalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga patsientidel, kellele tüviraku siirdamine ei ole näidustatud

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud 3 rühmaga uuringus (MM-020) vähemalt 65-aastastel või vanematel patsientidel või patsientidel vanuses alla 65 aasta, kellele ei tehtud tüviraku siirdamist, sest nad keeldusid sellest või see ei olnud teostatav maksumuse tõttu või muudel põhjustel. Uuringus (MM-020) võrreldi 2 erineva kestusega kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga (kuni haiguse progresseerumiseni (Rd-rühm) või kuni kaheksateist 28-päevast tsüklit (72 nädalat, Rd18-rühm) ja kombinatsioonravi melfalaani, prednisooni ja talidomiidiga (MPT), mida manustati maksimaalselt kaksteist 42-päevast tsüklit (72 nädalat). Patsiendid jagati juhuvalikuna (1:1:1) ühte kolmest ravirühmast. Patsiendid kihitati juhuvaliku käigus vanuse ( $\leq 75$  ja  $> 75$  aastat), staadiumi (ISS I ja II staadium vs III staadium) ja riikide järgi.

Rd- ja Rd18-rühma patsientidele manustati lenalidomiidi vastavalt uuringuplaanile 25 mg üks kord ööpäevas 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval. Deksametasooni manustati annuses 40 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Rd- ja Rd18-rühmas kohandati algannust ja raviskeemi vastavalt vanusele ja neerutalitlusele (vt lõik 4.2). Patsientidele vanuses  $> 75$  aastat manustati deksametasooni annuses 20 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Kõikidele patsientidele manustati uuringu vältel profülaktiliselt antikoagulante (madala molekulmassiga hepariin, varfariin, hepariin, atsetüülsalitsüülhape väikses annuses).

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression free survival*, PFS). Uuringusse kaasati kokku 1623 patsienti, kellest 535 patsienti jagati juhuvalikuna Rd-rühma, 541 patsienti Rd18-rühma ja 547 patsienti MPT-rühma. Patsientide demograafilised andmed ja haigusega seotud ravieelsed näitajad olid kõigis 3 rühmas hästi tasakaalus. Uuritavatel oli üldjuhul haigus kaugelearenenud staadiumis: kogu uuringu populatsioonist 41% oli haiguse III staadium ISS määratluse põhjal, 9% oli raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens [CLCr]  $< 30$  ml/min). Vanuse mediaan 3 rühmas oli 73 aastat.

PFS, PFS2 ja üldise elulemuse uuendatud analüüsi tulemused andmete kogumise lõppkuupäevaga 3. märts 2014, kui kõikide elusolevate uuritavate mediaanne järelkontrolli kestus oli 45,5 kuud, on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS uurija hinnangu põhjal (kuud)</b>			
PFS mediaanne <sup>a</sup> kestus, kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
Riskisuhe (HR), (95% CI) <sup>c</sup> ; p-väärtus <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> (kuud)</b>			
PFS2 mediaanne <sup>a</sup> kestus, kuudes (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-väärtus <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>Üldine elulemus, (kuud)</b>			

	<b>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
OS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (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-väärtus <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		
Järeldkontroll (kuud)			
Mediaan <sup>f</sup> (min, max), kõik patsiendid	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Müeloomi ravivastus<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)
Üldine ravivastus: täielik, väga hea osaline või osaline ravivastus	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Ravivastuse kestus (kuud)<sup>h</sup></b>			
Mediaan <sup>a</sup> (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = müeloomiravi; CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; d = väikeses annuses deksametasoon; HR = riskisuhe; IMWG = rahvusvaheline müeloomi töörühm; IRAC = ravivastuse sõltumatu hindamiskomitee; M = melfalaan; max = maksimaalne; min = minimaalne; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; P = prednisoon; PFS = progresseerumiseta elulemus; PR = osaline ravivastus; R = lenalidomiid; Rd = Rd manustamine kuni haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni; Rd18 = Rd manustamine  $\geq 18$  tsükli; SE = standardviga; T = talidomiid; VGPR = väga hea osaline ravivastus; vs = versus.

<sup>a</sup> Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

<sup>b</sup> Mediaani 95% usaldusintervall.

<sup>c</sup> Cox võrdeliste riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmadega seotud riske.

<sup>d</sup> p-väärtus põhineb ravirühmade Kaplan-Meieri kõveral avalduvate erinevuste kihitamata logaritmilisel astaktestil.

<sup>e</sup> Uurimuslik tulemusnäitaja (PFS2)

<sup>f</sup> Mediaanid on ühemõõtmelised statistilised andmed, tsenseerimisega kohandamata.

<sup>g</sup> Uuringu ravifaasi kindlaksmääratud ravivastuse parim hinnang (vt iga ravivastuse kategooria määratlused. Andmete kogumise lõppkuupäev: 24.mai 2013)

<sup>h</sup> Andmete kogumise lõppkuupäev: 24. mai 2013.

- Lenalidomiid kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga, millele järgnes säilitusravi patsientidele, kellele siirdamine ei olnud näidustatud

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati III faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, 3 rühmaga uuringus (MM-015) vähemalt 65-aastastel patsientidel, kelle seerumi kreatiniinitase oli  $< 2,5$  mg/dl. Uuringus võrreldi kombinatsioonravi lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga (MPR) koos järgenava säilitusraviga lenalidomiidiga või ilma kuni haiguse progresseerumiseni ning kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga maksimaalselt 9 tsükli. Patsiendid jagati juhuvalikuna 3 ravirühma suhtega 1:1:1. Patsiendid kihilati juhuvaliku käigus vanuse ( $\leq 75$  vs  $> 75$  aastat) ja staadiumi (I ja II vs III staadium ISS-määratluse alusel) järgi.

Selles uuringus hinnati MPR-kombinatsioonravi (melfalaan 0,18 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval; prednisoon 2 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval ja lenalidomiid 10 mg ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval) kasutamist induktsioonraviks kuni 9 tsükli jooksul. Patsiendid, kes läbisid 9 tsükli või ei suutnud 9 tsükli läbida talumatuse tõttu, jätkasid säilitusraviga, alustades lenalidomiidiga 10 mg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni haiguse progresseerumiseni.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus. Uuringusse kaasati kokku 459 patsienti, kellest 152 patsienti jagati juhuvalikuna MPR+R rühma, 153 patsienti MPR+p rühma ja 154 patsienti MPP+p rühma. Patsientide demograafilised andmed ja haigusega seotud ravieelsed näitajad olid kõigis 3 rühmas hästi tasakaalus; ligikaudu 50% igasse rühma kaasatud patsientidest olid järgmiste näitajatega: haiguse III staadium ISS määratluse alusel ja kreatiniini kliirens  $< 60$  ml/min. Vanuse mediaan rühmades MPR+R ja MPR+p3 oli 71 aastat ja rühmas MPP+p 72 aastat.

PFS, PFS2, üldise elulemuse analüüsi andmed kuni aprillini 2013 saadud andmete põhjal, kui kõikide elusolevate uuritavate mediaanne järelkontrolli aeg oli 62,4 kuud, on esitatud tabelis 8.

**Tabel 8. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	<b>MPR+R N = 152</b>	<b>MPR+p N = 153</b>	<b>MPp+p N = 154</b>
<b>PFS uurijate hinnangu põhjal (kuud)</b>			
PFS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR (95% CI); p-väärtus			
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 – (kuud)<sup>a</sup></b>			
PFS2 mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
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>Üldine elulemus (kuud)</b>			
OS mediaanne kestus kuudes <sup>a</sup> (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR (95% CI); p-väärtus			
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		
Järelkontroll (kuud)			
Mediaan (min, max): kõik patsiendid	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Müeloomi ravivastus uurija hinnangu põhjal n (%)</b>			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
SD	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ravivastus mittemääratav (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Ravivastuse (täielik+osaline) kestus uurija hinnangu põhjal (kuud)</b>			
Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; HR = riskisuhe; M = melfalaan; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; p = platseebo; P = prednisoon; PD = progresseeruv haigus; PR = osaline ravivastus; R = lenalidomiid; SD = stabiilne haigus; .

<sup>a</sup> Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

<sup>a</sup> PFS2 (uurimuslik tulemusnäitaja) määratleti kõikide randomiseeritud patsientide (ravikavatsuslik populatsioon) puhul ajana randomiseerimisest kuni 3. valiku müeloomiravi (AMT) alustamiseni või surmani

#### *Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomi näidustust toetavad uuringud*

Avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline III faasi uuring (ECOG E4A03) hõlmas 445 patsienti, kellel oli esmaselt diagnoositud hulgemüeloom; 222 patsienti jagati juhuvalikuna lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühma ning 223 patsienti lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühma. Lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühma patsientidele manustati lenalidomiidi 25 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ja deksametasooni 40 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1 kuni 4., 9. kuni 12. ja 17. kuni 20. päeval esimese nelja tsükli jooksul. Lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühma patsientidele manustati lenalidomiidi 25 mg ööpäevas iga 28 päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ja väikeses annuses deksametasooni 40 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Lenalidomiidi ja



väikeses annuses deksametasooni rühmas katkestati 20 patsiendil (9,1%) ravi vähemalt ühel korral, võrreldes 65 patsiendiga (29,3%) lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühmas.

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide populatsiooni järelanalüüsis pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 72,3 nädalat täheldati lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühmas väiksemat suremust, 6,8% (15/220) kui lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühmas, 19,3% (43/223).

Pikema jälgimisperioodi korral kaldub lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni üldise elulemuse kasu erinevus vähenema.

#### Hulgimüeloom, mida on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes III faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrolli ning paralleelgruppidega uuringus (MM-009 ja MM-010), kus varasemat ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidele manustati kas lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi või ainult deksametasooni. 353 patsiendist, keda raviti uuringutes MM-009 ja MM-010 lenalidomiidi ja deksametasooniga, olid 45,6% 65-aastased või vanemad. Uuringutes MM-009 ja MM-010 hinnatud 704 patsiendist olid 44,6% 65-aastased või vanemad.

Mõlemas uuringus võtsid lenalidomiidi/deksametasoonigrupi (len/dex) patsiendid iga 28-päevase ravitsükli vältel 25 mg lenalidomiidi üks kord ööpäevas 1. kuni 21. päeval ja sarnase platseebokapsli üks kord ööpäevas 22. kuni 28. päeval. Platseebo/deksametasoonigrupis (platseebo/dex) võtsid patsiendid iga 28-päevase ravitsükli päeval (1. kuni 28. päev) ühe platseebokapsli. Mõlema ravigrupi patsiendid võtsid 40 mg deksametasooni suukaudselt üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 4., 9. kuni 12. ja 17. kuni 20. päeval esimese 4 ravitsükli jooksul. Pärast 4 ravitsükli vähendati suukaudse deksametasooni annustamist, manustades 40 mg üks kord ööpäevas ainult iga 28-päevase tsükli 1. kuni 4. päeval. Mõlemas uuringus pidi ravi kestma kuni haiguse progresseerumiseni. Mõlemas uuringus oli annuste korrigeerimine lubatud vastavalt kliinilisele ja laboratoorsele leiule.

Kummagi uuringu esmaseks efektiivsuse näitajaks oli haiguse progresseerumiseni (TTP) kulunud aeg. MM-009 uuringus hinnati kokku 353 patsienti, neist 177 lenalidomiidi/deksametasoonigrupis ja 176 platseebo/deksametasoonigrupis. MM-010 uuringus hinnati kokku 351 patsienti, neist 176 lenalidomiidi/deksametasoonigrupis ja 175 platseebo/deksametasoonigrupis.

Mõlemas uuringus olid lenalidomiidi/deksametasoonigrupi ja platseebo/deksametasooni grupi demograafilised ja haigustega seotud näitajad sarnased. Mõlema patsiendirühma vanuse mediaan oli 63 aastat, uuritavate sooline jaotus oli sarnane. ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime, samuti eelnevate ravikuuride arv ja tüüp oli mõlemal grupil sarnane.

Mõlema uuringu eelplaneeritud vaheanalüüsid näitasid, et lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi oli peamise efektiivsuse näitaja, TTP (jälgimisperioodi kestuse mediaan 98,0 nädalat) suhtes statistiliselt oluliselt parem ( $p < 0,00001$ ) kui deksametasoon eraldi. Samuti olid mõlemas uuringus täieliku ravivastuse ja üldise ravivastuse määrad lenalidomiidi/deksametasoonigrupis oluliselt kõrgemad kui deksametasooni/platseebogrupis. Nende analüüside tulemused viisid hiljem mõlema uuringu lahtipitsemisele, et võimaldada platseebo/deksametasoonigrupi patsientidele ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga.

Tehti pikendatud jälgimisperioodi efektiivsuse analüüs, milles jälgimisperioodi mediaan oli 130,7 nädalat. Tabelis 9 on kokku võetud uuringute MM-009 ja MM-010 jälgimisperioodi efektiivsuse analüüside koondtulemused.

Selles pikaajalises uuringujärgses koondanalüüsis oli lenalidomiidi/deksametasoonigrupi ( $n = 353$ ) TTP mediaan 60,1 nädalat (95% CI: 44,3; 73,1) ja platseebo/deksametasoonigrupis ( $n = 351$ ) 20,1 nädalat (95% CI: 17,7; 20,3). Progresseerumisvaba elulemusaja mediaan oli lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidel 48,1 nädalat (95% CI: 36,4; 62,1) ja platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidel 20,0 nädalat (95% CI: 16,1; 20,1). Ravikestuse mediaan oli lenalidomiidi/deksametasoonigrupis 44,0 nädalat (miinimum: 0,1, maksimum: 254,9) ja

platseebo/deksametasoonigrupis 23,1 nädalat (miinimum: 0,3, maksimum: 238,1). Täieliku ravivastuse (CR), osalise ravivastuse (PR) ja üldise ravivastuse (CR+PR) määrad on mõlemas uuringus lenalidomiidi/deksametasoonigrupis oluliselt kõrgemad kui deksametasooni/platseebo grupis. Uuringute pikaajalise jälgimisperioodi koondandmete järgi on üldise elulemuse mediaan lenalidomiidi/deksametasoonigrupis 164,3 nädalat (95% CI: 145,1, 192,6) võrreldes 136,4 nädalaga (95% CI: 113,1, 161,7) platseebo/deksametasoonigrupis. Vaatamata sellele, et 170 patsienti 351-st, kes varem kuulusid platseebo/deksametasoonigruppi, hakkasid pärast haiguse progresseerumist või uuringu lahtipitserimist saama ravi lenalidomiidiga, näitas üldise elulemuse koondanalüüs, et lenalidomiidi/deksametasooni korral on elulemuse näitajad oluliselt paremad kui platseebo/deksametasooni korral (riski suhe = 0,833, 95% CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

**Tabel 9. Efektiivsusanalüüsi tulemuste kokkuvõte pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks – uuringute MM-009 ja MM-010 koondandmed (vastavalt 23. juuliks 2008 ja 2. märtsiks 2008)**

Tulemus	len/dex (n=353)	platseebo/dex (n=351)	
<b>Aeg sündmuseni</b>			<b>Riski suhe [95% UI], p-väärtus<sup>a</sup></b>
Aja mediaan progresseerumiseni [95% CI], nädalates	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p < 0,001
Progresseerumisvaba elulemusaja mediaan [95% CI], nädalates	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Üldise elulemusaja mediaan [95% CI], nädalates 1 aasta üldise elulemuse määr	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
<b>Ravivastuse määr</b>			<b>Võimaluste suhe [95% UI], p-väärtus<sup>b</sup></b>
Üldine ravivastus [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Täielik ravivastus [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Kahesuunaline logaritmiline astaktest ravirühmade elulemusaja kõverate võrdlemiseks

b: Kahesuunaline pidevkorrektsiooniga hii-ruut test

### Müelodüsplastilised sündroomid

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust hinnati 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilistest sündroomidest põhjustatud, vereülekannetest sõltuva aneemiaga patsientidel teiste tsütogeneetiliste häirete olemasolul või ilma, kahes peamises uuringus: III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimemetodil platseebokontrolliga, 3 ravirühmaga (lenalidomiidi kaks suukaudset annust (10 mg ja 5 mg) *versus* platseebo) uuringus (MDS-004) ja II faasi mitmekeskuselises ühe ravirühmaga (lenalidomiid 10 mg) avatud uuringus (MDS-003).

Allpool esitatud tulemused esindavad ravikavatsuslikku uuringupopulatsiooni uuringutes MDS-003 ja MDS-004; isoleeritud 5q deletsiooniga alapopulatsiooni tulemused on ka eraldi esitatud.

Uuringus MDS-004, milles 205 patsienti randomiseeriti võrdse suurusega rühmadesse, kellele manustati lenalidomiidi 10 mg või 5 mg või platseebot, seisnes esmane efektiivsuse analüüs vereülekandest sõltumatu ravivastuse määra võrdluses lenalidomiidi 5 mg ja 10 mg ning platseeborühmade vahel (topeltpime faas 16 kuni 52 nädalat ja avatud faas kokku 156 nädalat). Patsientidel, kellel 16 nädala pärast ei leitud minimaalsetki erütrotsütaarset ravivastust, katkestati ravi. Patsientidel, kellel oli kas või vähene erütrotsütaarne ravivastus, võis jätkata ravi kuni erütrotsütaarse retsidiivi tekkimiseni, haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientidel, kellele manustati algul platseebot või 5 mg lenalidomiidi ja kellel ei saavutatud pärast 16-nädalast ravi minimaalsetki erütrotsütaarset ravivastust, lubati üle minna platseebolt 5 mg lenalidomiidile või jätkata ravi lenalidomiidiga suuremas annuses (5 mg-lt 10 mg-le).

Uuringus MDS-003, milles 148 patsiendile manustati lenalidomiidi annuses 10 mg, seisnes esmane efektiivsuse analüüs lenalidomiidi efektiivsuse hindamises hematopoeetilise paranemise saavutamisel madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel.

**Tabel 10. Kokkuvõtte efektiivsuse tulemustest – uuringud MDS-004 (topeltpime faas) ja MDS-003, ravikavatsuslik populatsioon**

Tulemusnäitaja	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Platseebo* N = 67	10 mg N = 148
Sõltumatus vereülekannetest (≥ 182 päeva) <sup>#</sup>	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Sõltumatus vereülekannetest (≥ 56 päeva) <sup>#</sup>	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest (nädalates)	4,6	4,1	0,3	4,1
Vereülekannetest sõltumatus mediaanne kestus (nädalates)	NR <sup>∞</sup>	NR	NR	114,4
Hgb mediaanne tõus, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Uuritavad, keda raviti lenalidomiidiga annuses 10 mg 28-päevaste tsüklite 21 päeva

<sup>††</sup> Uuritavad, keda raviti lenalidomiidiga annuses 5 mg 28-päevaste tsüklite 28 päeva

\* Enamikul platseebot kasutanud patsientidest katkestati topeltpime ravi efektiivsuse puudumise tõttu pärast 16-nädalast ravi enne jätkamist avatud faasis

<sup>#</sup> Seotud Hgb-taseme tõusuga ≥ 1 g/dl

<sup>∞</sup> Saavutamata (s.t mediaani ei saavutatud)

Uuringus MDS-004 saavutati 10 mg lenalidomiidiga oluliselt suuremal osal müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidest esmane tulemusnäitaja, sõltumatus vereülekannetest (> 182 päeva) võrreldes platseeboga (55,1% vs 6,0%). 47 patsiendist, kellel oli tsütogeneetilise häirena isoleeritud 5q deletsioon ja keda raviti 10 mg lenalidomiidiga, saavutas 27 patsienti (57,4%) sõltumatus erütrotsüütide transfusioonist.

Lenalidomiidi 10 mg ravirühmas oli mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest 4,6 nädalat. Vereülekannetest sõltumatus mediaankestust üheski ravirühmas ei saavutatud, kuid lenalidomiidiga ravitud uuritavatel peaks see ületama 2 aastat. Hemoglobiini (Hgb) mediaanne tõus lähteväärtusest oli 10 mg ravirühmas 6,4 g/dl.

Uuringu täiendavad tulemusnäitajad olid tsütogeneetiline ravivastus (10 mg ravirühmas täheldati suuremaid ja väiksemaid tsütogeneetilisi ravivastuseid vastavalt 30,0% ja 24,0% uuringus osalejatest), tervisega seotud elukvaliteedi hindamine (HRQoL) ja haiguse progresseerumine ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Tulemused tsütogeneetilise ravivastuse ja tervisega seotud elukvaliteedi hindamise osas olid kooskõlas esmase tulemusnäitajaga saadud tulemustega ja näitasid lenalidomiidi paremust võrreldes platseeboga.

Uuringus MDS-003 saavutas suur osa (58,1%) 10 mg lenalidomiidi ravitud müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidest sõltumatus vereülekannetest (> 182 päeva). Mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest oli 4,1 nädalat. Vereülekannetest sõltumatus mediaanne kestus oli 114,4 nädalat. Hemoglobiini (Hgb) mediaanne tõus oli 5,6 g/dl. Suuremaid ja väiksemaid tsütogeneetilisi ravivastuseid täheldati vastavalt 40,9% ja 30,7% uuritavatest.

Suur osa uuringutesse MDS-003 (72,9%) ja MDS-004 (52,7%) kaasatud patsientidest olid varem kasutanud erütropoeesi stimuleerivaid aineid.

#### Mantelrakuline lümfoom

II faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud uuringus (uuring MCL-002) hinnati lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust võrreldes uurija valitud monoravimiga mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kelle haigus ei allunud viimasele raviskeemile või oli ägenenud üks kuni kolm korda.

Uuringusse kaasati patsiendid vanuses vähemalt 18 aastat, kellel oli histoloogiliselt tõendatud mantelrakuline lümfoom ja mõõdetav haigus kompuutertomograafilises uuringus. Patsiendid pidid olema eelnevalt adekvaatselt ravitud vähemalt ühe kombineeritud keemiaraviskeemiga. Lisaks ei tohtinud patsiendid uuringusse kaasamise ajal olla sobilikud intensiivseks keemiaraviks ja/või siirdamiseks. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 lenalidomiidi või kontrollrühma. Uuriija valikravi valiti enne randomiseerimist ja seisnes monoravis kloorambutsiili, tsütarabiini, rituksimabi, fludarabiini või gemtsitabiiniga.

Lenalidomiidi manustati suu kaudu 25 mg üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite esimesel 21 päeval (D1 kuni D21) kuni progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel oli lenalidomiidi algannus 10 mg ööpäevas ja raviskeem sama.

Lenalidomiidi ja kontrollrühma uuringueelsed demograafilised näitajad olid sarnased. Mõlema patsiendipopulatsiooni mediaanne vanus oli 68,5 aastat ning meeste ja naiste osakaal oli sarnane. ECOG sooritusvõime ja eelnevate ravikuuride arv rühmades olid võrreldavad.

Uuringu MCL-002 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression free survival*, PFS).

Ravikavatsusliku populatsiooni efektiivsustulemusi hindas sõltumatu hindamiskomisjon ja tulemused on esitatud allolevas tabelis.

**Tabel 11. Kokkuvõte efektiivsuse tulemustest – uuring MCL-002, ravikavatsuslik populatsioon**

	<b>Lenalidomiidi rühm</b> N = 170	<b>Kontrollrühm</b> N = 84
<b>PFS</b>		
<b>PFS mediaan<sup>a</sup> [95% CI]<sup>b</sup> (nädalates)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Järjestikune HR [95% CI]<sup>c</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Järjestikune logaritmiline astaktest, p-väärtus<sup>c</sup></b>	0,004	
<b>Ravivastus<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Täielik ravivastus (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Osaline ravivastus (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabiilne haigus (SD) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresseeruv haigus (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Pole tehtud/puudub	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>	< 0,001	
<b>CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
<b>p-väärtus<sup>c</sup></b>	0,043	
<b>Ravivastuse kestuse mediaan<sup>a</sup> [95% CI] (nädalates)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Üldine elumus</b>		
<b>HR [95% CI]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
<b>Logaritmiline astaktest, p-väärtus</b>	0,520	

CI = usaldusvahemik; CRR = täieliku ravivastuse määr; CR = täielik ravivastus; CRu = täielik kinnitamata ravivastus; DMC = andmete järelevalvekomitee; ITT = ravikavatsus; HR = riskisuhe; KM = Kaplan-Meier; MIPI = mantelrakulise lümfoomi rahvusvaheline prognoostiline indeks; NA = ei ole asjakohane; ORR = üldine ravivastuse määr; PD = progresseeruv haigus; PFS = progresseerumisvaba elulemus; PR = osaline ravivastus; SCT = tüvirakkude siirdamine; SD = stabiilne haigus; SE = standardviga.

<sup>a</sup> Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

<sup>b</sup> Määr arvutati 95% usaldusvahemikuna mediaanest elulemusajast.

<sup>c</sup> Keskmise ja mediaan on ühemõõtmelised statistilised andmed, tsenseerimisega kohandamata.

<sup>d</sup> Stratifikatsioonimuutujad sisaldasid ajavahemikku diagnoosist kuni esimese annuseni (< 3 aastat ja ≥ 3 aastat), ajavahemikku eelmisest süsteemsest lümfoomi ravist esimese annuseni (< 6 kuud ja ≥ 6 kuud), varasemat SCT-d (jah või ei) ja algset MIPI-t (madal, keskmine või suur risk).

<sup>e</sup> Järjestikune test põhines logaritmilise astaktesti statistika kaalutud keskmisel, kasutades valimi suuruse suurenemise kihitamata logaritmilist astaktesti ja esmase analüüsi kihitamata logaritmilist astaktesti. Kaalud põhinevad DMC kolmanda koossele toimumise ajaks tuvastatud kõrvaltoimetel ja esmase analüüsi ajaks tuvastatud ja oodatud kõrvaltoimete erinevusel. Tabelis on toodud järgnev HR ja vastav 95% CI.

Uuringu MCL-002 ravikavatsuslikus populatsioonis oli surmajuhtude üldine sagedus 20 nädala jooksul selgelt suurem lenalidomiidirühmas 22/170 (13%) kui kontrollrühmas 6/84 (7%). Rohke kasvajakoeaga patsientidel olid vastavad näitajad 16/81 (20%) ja 2/28 (7%) (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama lenalidomiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulгимüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomide ja mantelrakulise lümfoomi näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Lenalidomiidil on asümmeetriline süsinikuaatom, mistõttu see võib esineda optiliselt aktiivsete S(-) ja R(+)-vormidena. Lenalidomiidi toodetakse ratseemilise seguna. Lenalidomiid on üldiselt lahustuvam orgaanilistes lahustites, kuid on suurima lahustuvusega 0,1N HCl lahuses.

### Imendumine

Lenalidomiid imendub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele kiiresti, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni 0,5 kuni 2 manustamisjärgse tunni jooksul. Nii tervetel vabatahtlikel kui ka patsientidel suurenevad maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsiooni ajakõvera alune pindala (AUC) proportsionaalselt annusega. Korduv manustamine ei põhjusta märkimisväärset ravimi kuhjumist. Plasmas on lenalidomiidi S- ja R- enantiomeeride biosaadavus ligikaudu vastavalt 56% ja 44%.

Manustamine tervetele vabatahtlikele koos suure rasvasisaldusega ja kõrge kalorsusega toidukorraga vähendab ravimi imendumist, selle tulemusena väheneb kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala 20% ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 50%. Peamistes müügiloa taotlemiseks tehtud uuringutes lenalidomiidi efektiivsuse ja ohutuse kindlakstegemiseks hulгимüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomide ravis manustati ravimit siiski toidukordadest sõltumatult. Seega võib lenalidomiidi manustada koos toiduga või ilma.

Populatsioonifarmakokineetika analüüsid näitavad, et lenalidomiidi imendumise määr suukaudsel manustamisel on hulгимüeloomiga, müelodüsplastilise sündroomiga ja mantelrakulise lümfoomiga patsientidel sarnane.

### Jaotumine

*In vitro* on leitud, et ( $^{14}C$ )-lenalidomiidi seondumine plasmavalkudega on nõrk: keskmine seonduvus plasmavalkudega on hulгимüeloomiga patsientidel 23% ja tervetel vabatahtlikel 29%.

Lenalidomiidi leidub inimese spermas (< 0,01%/ annusest) 25 mg ööpäevas manustamise järgselt ning tervete uuringus osalejate spermas see ei olnud määratav 3 päeva pärast ravimi kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.4).

### Biotransformatsioon ja eritumine

Inimese *in vitro* metabolismiuuringute tulemused näitavad, et lenalidomiid ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide toimele, mis viitab, et lenalidomiidi manustamisel koos tsütokroom P450 ensüüme inhibeerivate ravimitega ei teki inimesel tõenäoliselt ravimite metaboolseid koostoimeid. *In vitro* uuringutes on näidatud, et lenalidomiidil puudub pärssiv toime CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A või UGT1A1 suhtes. Seetõttu ei põhjusta lenalidomiidi manustamine koos nende ensüümide substraatidega tõenäoliselt kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid.

*In vitro* uuringud viitavad, et lenalidomiid ei ole substraadiks inimese rinnavähi resistentsusvalgule (BCRP), multiravimresistentsusvalgu (MRP) transporteritele MRP1, MRP2 või MRP3, orgaaniliste anioonide transporteritele (OAT) OAT1 ja OAT3, orgaanilisi anioone transportivale polüpeptiidile 1B1 (OATP1B1), orgaaniliste kationide transporteritele (OCT) OCT1 ja OCT2, ravimeid ja toksine väljutavale valgule (MATE) MATE1 ja orgaaniliste kationide uudsetele transporteritele (OCTN) OCTN1 ja OCTN2.

*In vitro* uuringud näitavad, et lenalidomiidil ei ole pärssivat toimet inimese sapisoolade väljutuspumbale (BSEP), BCRP-le, MRP2-le, OAT1-le, OAT3-le, OATP1B1-le, OATP1B3-le ja OCT2-le.

Enamus lenalidomiidist eritub neerude kaudu. Renaaalse ekskretsiooni osa täiskliirensist oli normaalse neerufunktsiooniga isikutel 90% ning 4% lenalidomiidist eritus väljaheitega.

Lenalidomiid metaboliseerub vähe, sest 82% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Hüdroksülenalidomiid ja N-atsetüül-lenalidomiid moodustavad vastavalt 4,59% ja 1,83% eritunud annusest. Lenalidomiidi eritumine neerude kaudu ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning seetõttu on vähemalt osaliselt tegemist aktiivse eritumisega.

Annuste puhul 5 kuni 25 mg ööpäevas on tervetel vabatahtlikel poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3 tundi ja hulгимüeloomiga, müelodüsplastiliste sündroomidega või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel vahemikus 3 kuni 5 tundi.

#### Eakad

Lenalidomiidi farmakokineetika hindamiseks eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid tehtud. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid hõlmasid patsiente vanuses 39 kuni 85 aastat ja näitasid, et vanus ei mõjuta lenalidomiidi kliirensit (kontsentratsiooni vereplasmas). Eakatel on suurema tõenäosusega neerutalitlus vähenenud, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik, samuti on soovitatav jälgida neerutalitlust.

#### Neerukahjustus

Lenalidomiidi farmakokineetikat uuriti mittepahaloomulistest seisunditest põhjustatud neerukahjustusega isikutel. Selles uuringus kasutati neerutalitluse määramiseks kaht meetodit: uriiniga eritava kreatiiniini mõõtmine 24 tunni jooksul ja kreatiiniini kliirensi hindamine Cockrofti-Gaulti valemiga. Tulemused näitavad, et neerutalituse vähenemisel (< 50 ml/min) väheneb proportsionaalselt ka lenalidomiidi kliirens, mille tulemuseks on AUC tõus. AUC suurenes mõõduka neerukahjustusega, raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega uuritavatel vastavalt ligikaudu 2,5; 4 ja 5 korda, võrreldes rühmaga, kuhu kuulusid normaalse neerutalitlusega ja kerge neerukahjustusega uuritavad. Lenalidomiidi poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 3,5 tunnilt (uuritavad kreatiiniinkliirensiga > 50 ml/min) enam kui 9 tunnile vähenenud neerutalitusega (< 50 ml/min) uuritavatel. Sellele vaatamata ei mõjutanud neerukahjustus lenalidomiidi suukaudset imendumist. Tervete uuritavate ja neerukahjustusega patsientide  $C_{max}$  oli sarnane. Ühe 4-tunnise dialüüsi käigus väljus ligikaudu 30% organismis sisalduvast ravimist. Annuse soovitatavat korrigeerimist neerukahjustusega patsientidel on kirjeldatud lõigus 4.2.

#### Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid hõlmasid kerge maksakahjustusega patsiente (N = 16, üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 x normi ülemine piir või ASAT > normi ülemine piir) ja näitavad, et kerge maksakahjustus ei mõjuta lenalidomiidi kliirensit (kontsentratsiooni vereplasmas). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

#### Muud kehaomased tegurid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et kehakaal (33...135 kg), sugu, rass ja hematoloogilise pahaloomalise kasvaja tüüp (hulгимüeloom, müelodüsplastiline sündroom või mantelrakuline lümfoom) ei mõjuta lenalidomiidi kliirensit täiskasvanud patsientidel kliiniliselt olulisel määral.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Embrüo/loote arengu uuring viidi läbi ahvidega, kellele manustati lenalidomiidi annustes alates 0,5 kuni 4 mg/kg/ööpäevas. Selle uuringu tulemused näitavad, et lenalidomiid põhjustas väliseid väärarendeid, sh läbimatu pära ning üla- ja alajäsemete väärarendid (köverdunud, lühenenud, väärarendiga, väärpöörduvad ja/või puuduvad jäsemeosad, liigsed ja/või üleareused sõrmed või varbad) nende emaste ahvide järglastel, kes said seda toimeainet tiinuse ajal.

Üksikutel loodetel täheldati ka mitmesuguseid vistseraalseid toimeid (värvimuutus, punetavad kolded eri elunditel, väike värvitu mass atrioventrikulaarse klapi kohal, väike sapipõis, diafragma väärarend).

Lenalidomiid võib põhjustada ägedat toksilisust; närilistel oli minimaalne surmav annus suukaudsel manustamisel > 2000 mg/kg ööpäevas. Ravimi korduv suukaudne manustamine rottidele annustes 75, 150 ja 300 mg/kg ööpäevas kuni 26 nädala jooksul põhjustas pöörduva ja raviga seotud neeruvaagna mineralisatsiooni kõigi 3 annuse korral, muutus oli märgatavam emasloomadel. Kõrvaltoimete vaba annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) jäi alla 75 mg/kg ööpäevas ning ületab ligikaudu 25-kordselt AUC väärtustel põhineva ööpäevase ekspositsiooni inimesel. Ahvidele 4 ja 6 mg/kg ööpäevas korduval suukaudsel manustamisel kuni 20 nädala jooksul täheldati suuremust ja olulist toksilisust (märkimisväärne kaalulangus, erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu langus, mitme organi verejooks, mao-sooletrakti põletik, lümfoidkoe ja luuüdi atroofia). Ravimi korduval suukaudsel manustamisel ahvidele annuses 1 ja 2 mg/kg ööpäevas kuni 1 aasta jooksul põhjustas pöörduvaid muutusi luuüdi rakustruktuuris, müeloidsete/erütroidsete rakkude suhte kergest langust ja tüümuse atroofiat. Annuse 1 mg/kg ööpäevas korral, mis vastab AUC võrdluste põhjal ligikaudu samale annusele inimesel, täheldati vere valgeliiblede hulga kergekujulist supressiooni.

*In vitro* (bakteriaalne mutatsioon, inimese lümfotsüüdid, hiire lümfoom, süüria hamstri embrüorakkude transformatsioon) ja *in vivo* (roti mikrotoom) mutageensuse uuringud ei ole näidanud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega ka kromosoomi tasemel. Kartsinogeensuse uuringuid lenalidomiidiga läbi viidud ei ole.

Arengutoksilisuse uuringud on eelnevalt läbi viidud küülikutel. Nendes uuringutes manustati küülikutele suukaudselt 3, 10 ja 20 mg/kg/ ööpäevas. Kopsu kesksagara puudumist täheldati annusest sõltuvalt nii 10 kui ka 20 mg/kg korral ööpäevas, neerude lokaliseerimise muutust täheldati 20 mg/kg korral ööpäevas. Kuigi nimetatud toimeid täheldati emasloomatoksilisuse tasemel, võivad need olla seotud ka otsese toimega. Annuste 10 ja 20 mg/kg/ööpäevas korral täheldati loodetel pehmekoe- ja skeletivariatsioone.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

veevaba laktoos  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumkroskarmelloos  
magneesiumstearaat

#### Kapsli kest

Revlimid 2,5 mg / 10 mg / 20 mg kõvakapslid

želatiin  
titaandioksiid (E171)  
indigokarmiin (E132)  
kollane raudoksiid (E172)

Revlimid 5 mg / 25 mg kõvakapslid

želatiin  
titaandioksiid (E171)

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid

želatiin  
titaandioksiid (E171)  
kollane raudoksiid (E172)

### Revlimid 15 mg kõvakapslid

želatiin

titaandioksiid (E171)

indigokarmiin (E132)

### Trükivärv

šellak

propüleenglükool

must raudoksiid (E172)

kaaliumhüdroksiid

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Polüvinüülkloriidist (PVC)/polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE)/alumiiniumkilest blistrid, milles on 7 kõvakapslit.

### Revlimid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg kõvakapslid

Pakendis on 7 või 21 kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Revlimid 7,5 mg / 20 mg / 25 mg kõvakapslid

Pakendis on 21 kapslit.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kapsleid ei tohi avada ega purustada. Kui lenalidomiidi pulbrit satub nahale, tuleb nahapiirkonda kohe hoolikalt pesta seebi ja veega. Lenalidomiidi sattumisel limaskestadele tuleb neid hoolikalt veega loputada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb tagastada apteeki ohutuks hävitamiseks vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Celgene Europe BV

Winthontlaan 6 N,

3526KV Utrecht

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Revlimid 2,5 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007



Revlimid 5 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg kõvakapslid

EU/1/07/391/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. juuni 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruari 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi (nimed) ja aadress(id)

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Ühendkuningriik

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Ühendkuningriik

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

1. Müügiloa hoidja peab riikliku pädeva asutusega kokku leppima kontrollitud jaotussüsteemi üksikasjad ja rakendama selle programmi üleriigiliselt, tagades, et:
  - enne turustamise algust saavad kõik Revlimid'i välja kirjutada kavatsevad arstid ja Revlimid'i väljastada võivad apteekrid tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteatise, mille kirjeldus on allpool;

- enne väljakirjutamist (ja kohaldatavuse korral ja kokkuleppel riikliku pädeva asutusega enne väljastamist) saavad kõik Revlimid'i välja kirjutada kavatsevad tervishoiuspetsialistid arsti infopaketi, milles on:
    - tervishoiuspetsialisti teabematerjal.
    - patsientidele mõeldud õppematerjalid.
    - Patsiendikaardid.
    - ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi infoleht ja pakendi märgistus.
2. Müügiloo hoidja peab rakendama raseduse ennetusprogrammi (*pregnancy prevention program*, PPP) igas liikmesriigis. PPP üksikasjad peavad olema kooskõlastatud iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ning kohaldatud enne toote turustamist.
  3. Müügiloo hoidja peab kooskõlastama tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteaise ja arsti infopaketi lõpliku teksti sisu iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ja tagama, et need materjalid sisaldavad allpool kirjeldatud võtmelemente.
  4. Müügiloo hoidja peab kokku leppima patsiendikaardi süsteemi elluviimise igas liikmesriigis.
  5. Müügiloo hoidja peab samuti iga liikmesriigiga kooskõlastama:
    - müelodüsplastilise sündroomi müügilooajärgse ohutusuringu (*Post-Authorisation Safety Study*, PASS) läbiviimise üksikasjad.

### **Järgmised võtmelemendid peavad olema hõlmatud**

#### **Tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteaised**

Turuletulekuelses tervishoiuspetsialistidele mõeldud otseteaisel on järgmised kaks osa:

- Põhitekst, milles on kokku lepitud inimravimite komiteega.
- Raviametiga kokku lepitud riiklikud erinõuded järgmistel küsimustel:
  - ravimi jaotussüsteem,
  - kõigi nõuete täitmise tagamine enne Revlimid'i väljastamise algust.

#### **Tervishoiuspetsialisti infopakett**

Tervishoiuspetsialisti infopakettis on järgmine teave:

- lühike taustateave lenalidomiidi ja selle kinnitatud näidustuse kohta;
- annustamine;
- retseptiga määratud ravi maksimaalne kestus
  - rasestumisvõimelistel naistel 4 nädalat,
  - meestel ja mitterasestumisvõimelistel naistel 12 nädalat,
- vajadus ära hoida loote kokkupuutumine lenalidomiidiga selle teratogeensuse tõttu loomkatsetes ning lenalidomiidi eeldatava teratogeense toime tõttu inimestele, k.a uuringu CC-5013-TOX-004 tulemuste kokkuvõte;
- tervishoiuspetsialisti kohustused Revlimid'i väljakirjutamisel:
  - patsientide kõikehõlmava teavitamise ja nõustamise vajadus,
  - patsient peab olema suuteline järgmina Revlimid'i ohutu kasutamise nõudeid,
  - vajadus varustada patsiendid asjakohase õppematerjali ja patsiendikaardiga.
- Ohustusteave kõigi patsientide osas:
  - mittevajaliku ravimi hävitamine;
  - vastava riigi erinõuded Revlimid'i välja kirjutamisel;
  - mantelrakulise lümfoomiga patsientidel esineva kasvaja ägenemisreaktsiooni riski kirjeldus;
  - ägedaks müeloidleukeemiaks progresseerumise riski kirjeldus müelodüsplastilise sündroomiga patsientidel, sealhulgas esinemissagedused kliinilistes uuringutes
  - teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajatate riski kirjeldus.

- Raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus ja patsientide rühmitamine soo ja fertiilsuse põhjal
  - PPP rakendamise algoritm;
  - rasedumisvõimelise naise määratlus ja mida peab arst tegema, kui fertiilsus ei ole teada.
- Ohutusteave rasedumisvõimelistele naistele
  - vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
  - raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus;
  - tõhusa rasedumisvastast meetodi kasutamise vajadus (ka amenorröaga naistel) ja tõhusa rasedumisvastase meetodi määratlus;
  - rasedustestide kord:
    - teave sobivate testide kohta;
    - ravieelne testimine;
    - testimine ravi ajal vastavalt kasutatavale rasedumisvastasele meetodile;
    - ravijärgne testimine;
  - vajadus lõpetada otsekohe ravi Revlimid'iga raseduse kahtlusel;
  - vajadus teavitada otsekohe raviarsti raseduse kahtlusest.
- Ohutusteave meestele
  - vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
  - kondoomi kasutamise vajadus vahekorras raseda või rasedumisvõimelise naispartneriga, kes ei kasuta efektiivseid rasedumisvastaseid vahendeid (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia):
    - ravi ajal Revlimid'iga;
    - ühe nädala jooksul pärast viimast annust;
  - vajadus teavitada otsekohe raviarsti partneri rasedumisest mehe ravi ajal Revlimid'iga või lühikest aega pärast ravi.
- Nõuded rasedumise korral
  - juhised lõpetada rasedumisvõimelistel naistel otsekohe ravi Revlimid'iga raseduse kahtlusel;
  - vajadus konsulteerida teratoloogiaspetsialisti või teratoloogias kogenud arstiga diagnostiliseks hindamiseks ja nõustamiseks;
  - kohalikud kontaktandmed raseduse kahtlusest teatamiseks;
  - rasedusest teavitamise vorm.
- Kontroll-loend arstile, et tagada patsiendi asjakohane nõustamine ravi, rasedumisvastaste meetodite ja raseduse vältimise kohta vastavalt soole ja fertiilsusseisundile.
- Müelodüsplastilise sündroomi müügilooajärgse ohutusuuringu (MDS PASS) läbiviimise üksikasjad, milles rõhutatakse, et tervishoiuspetsialistid peavad enne Revlimid'i väljakirjutamist registreerima müelodüsplastilise sündroomiga patsiendid müügilooajärgsesse ohutusuuringusse.
- Kõrvaltoimetest teatamise vorm.

### Patsientide teabematerjalid

Patsientide teabematerjale peab olema 3 eri tüüpi:

- brošüür rasedumisvõimelistele naispatsientidele;
- brošüür rasedumisvõimetutele naispatsientidele;
- brošüür meespatsientidele.

Kõik patsiendibrošüürid peavad sisaldama järgmist teavet:

- Lenalidomiid on teratogeenne loomadele ja on eeldatavalt teratogeenne inimestele;
- patsiendikaardi kirjeldus ja selle vajalikkuse põhjendus;
- mittevajaliku ravimi hävitamine;
- juhised lenalidomiidi käsitlemiseks patsientidele, hooldajatele ja pereliikmetele;
- riiklikud või muud erinõuded Revlimid'i väljakirjutamisel;
- patsient ei tohi anda Revlimid'i kellelegi teisele;
- patsiendil ei ole lubatud olla veredoonor;

- patsient peab informeerima oma arsti kõigist kõrvaltoimetest;
- ravimi ohutuse kohta teabe kogumiseks ja selle õige kasutamise jälgimiseks viiakse läbi uuring; ning et müelodüsplastilise sündroomiga patsiendid tuleb kaasata sellesse uuringusse enne ravi alustamist Revlimid'iga.

Lisaks peab eri patsiendirühmade brošüürides olema järgmine teave:

#### Brošüür rasestumisvõimelistele naistele

- vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
- raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus;
- tõhusa rasestumisvastast meetodi kasutamise vajadus (ka amenorröaga naistel) ja tõhusa rasestumisvastase meetodi määratlus;
- rasedustestide kord:
  - ravieelne testimine;
  - testimine ravi ajal iga 4 nädala järel, väljaarvatud munajuha tõendatud steriliseerimise korral;
  - ravijärgne testimine;
  - vajadus lõpetada otsekohe ravi Revlimid'iga raseduse kahtlusel;
  - vajadus teavitada otsekohe raviarsti raseduse kahtlusest;

#### Brošüür meestele

- vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
- kondoomi kasutamise vajadus vahekorras raseda või rasestumisvõimelise naispartneriga, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia):
  - ravi ajal Revlimid'iga ;
  - ühe nädala jooksul pärast viimast annust;
- vajadus teavitada raviarsti viivitamatult partneri rasestumisest.

#### Patsiendikaart

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi elemente:

- tõestus, et vastav nõustamine on toimunud;
- dokumenteeritud fertiilsus seisund;
- rasedustestide kuupäevad ja tulemused.

- **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügilooa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Lenalidomiidiga ravitavate müelodüsplastiliste sündroomidega (MDS) patsientide mittesekkuvad müügilooajärgsed ohutusuuringud ohutusandmete saamiseks lenalidomiidi kasutamise kohta müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel ja mitteametlikul näidustusel kasutamise jälgimiseks (CC-5013-MDS-010 ja CC-5013-MDS-012).	Ohutusteabe iga-aastane kaasajastamine koos perioodiliste ohutusaruannetega  Uuringutulemuste lõpparuanne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC-5013-MDS-010 – 31. detsember 2022</li> <li>• CC-5013-MDS-012 – III kv 2023</li> </ul>
Mittesekkuv müügilooajärgne ohutusuuring lenalidomiidiga ravitavatel esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud, et koguda ohutusteavet lenalidomiidi kasutamise kohta esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel.	Ohutusteabe iga-aastane kaasajastamine koos perioodiliste ohutusaruannetega  Uuringutulemuste lõpparuanne: 1. detsember 2025

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revlimid 2,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 2,5 mg lenalidomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit  
21 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/007 7 kõvakapslit  
EU/1/07/391/005 21 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 2,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 2,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revlimid 5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 5 mg lenalidomiidi.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehtelt.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 kõvakapslit  
21 kõvakapslit

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/008 7 kõvakapslit  
EU/1/07/391/001 21 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 7,5 mg lenalidomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 7,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 10 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 10 mg lenalidomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 kõvakapslit  
21 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/010 7 kõvakapslit  
EU/1/07/391/002 21 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 10 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 15 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 15 mg lenalidomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 kõvakapslit  
21 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/011 7 kõvakapslit  
EU/1/07/391/003 21 kõvakapslit

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 15 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 15 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 20 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 20 mg lenalidomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/009

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 20 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 25 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kapsel sisaldab 25 mg lenalidomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

21 kõvakapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

HOIATUS! Raskete sünnidefektide oht. Mitte kasutada raseduse ega imetamise ajal.  
Peate järgima Revlimid'i raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim tagastage apteeki.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/391/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Revlimid 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revlimid 25 mg kõvakapslid  
Lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Celgene Europe BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Revlimid 2,5 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 5 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 7,5 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 10 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 15 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 20 mg kõvakapslid**  
**Revlimid 25 mg kõvakapslid**

Lenalidomiid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- **Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.**
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Revlimid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revlimid'i kasutamist
3. Kuidas Revlimid'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revlimid'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

## 1. Mis ravim on Revlimid ja milleks seda kasutatakse

### Mis ravim on Revlimid

Revlimid sisaldab toimeainena lenalidomiidi. See ravim kuulub ravimite rühma, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi toimimist.

### Milleks Revlimid'i kasutatakse

Revlimid'iga ravitakse täiskasvanutel järgmisi haigusi:

1. hulgemüeloom;
2. müelodüsplastilised sündroomid (MDS);
3. mantelrakuline lümfoom.

### Hulgemüeloom

Hulgemüeloom on vähivorm, mis kahjustab teatavat tüüpi vere valgeliblesid, mida nimetatakse plasmarakkudeks. Need rakud kogunevad luuüdissse ja hakkavad piiramatult jagunema. See võib kahjustada luid ja neere.

Hulgemüeloom ei ole üldjuhul ravitav. Selle nähte ja sümptomeid on siiski võimalik tunduvalt vähendada või need võivad teatavaks ajaks kaduda. Seda nimetatakse ravivastuseks.

### Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom – patsiendid, kellele on tehtud luuüdi siirdamine

Revlimid'i kasutatakse üksikravimina säilitusravis pärast luuüdi siirdamise järgset piisavat paranemist.



### Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom – patsiendid, kellele ei saa luuüdi siirdamist teha

Revlimid'i kasutatakse koos järgnevate ravimitega:

- põletikuvastane ravim deksametasoon,
- keemiaravim melfalaan ja
- immuunsust pärssiv ravim prednisoon.

Te kasutate neid teisi ravimeid ravi algul ja jätkate siis ravi ainult Revlimid'iga.

Kui olete 75-aastane või eakam või teil on mõõdukas või raske neeruhaigus – arst kontrollib teid enne ravi alustamist hoolikalt.

### Hulгимüeloomiga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud

Revlimid'i võetakse koos põletikuvastase ravimi deksametasooniga.

Revlimid võib peatada hulгимüeloomi nähtude ja sümptomite süvenemise. On leitud, et see lükkab edasi hulгимüeloomi taasägenemist pärast ravi.

### **Müelodüsplastilised sündroomid**

Müelodüsplastilised sündroomid on koondnimetus, mis hõlmab paljusid erinevaid vere- ja luuüdihaigusi. Vererakud muutuvad ebanormaalseks ega toimi õigesti. Patsientidel võib olla mitmesuguseid nähte ja sümptomeid, sealhulgas vere punaliblede vähesus (aneemia), vereülekannete vajadus ja infektsioonirisk.

Revlimid'i kasutatakse üksikravimina täiskasvanud patsientide ravimiseks, kellel on diagnoositud müelodüsplastiline sündroom, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- te vajate regulaarselt vereülekandeid vere punaliblede vähesuse raviks (vereülekannetest sõltuv aneemia);
- teil on luuüdirakkude häire, mida nimetatakse isoleeritud 5q deletsiooni tsütogeenseks häireks; see tähendab, et teie kehas ei teki piisavalt terveid vererakke;
- varasemalt kasutatud teised raviviisid ei sobi teile või ei toimi hästi.

Revlimid võib suurendada kehas toodetavate tervete vere punaliblede hulka, vähendades ebanormaalsete rakkude hulka:

- see võib vähendada vajalike vereülekannete arvu. Võimalik, et vereülekandeid enam ei vajata.

### **Mantelrakuline lümfoom**

Mantelrakuline lümfoom on immuunsüsteemi osa (lümfiokoe) pahaloomuline kasvaja. See haarab teatud tüüpi valgeid vereliblesid, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks või B-rakkudeks.

Mantelrakuline lümfoom on haigus, mille puhul B-rakud vohavad kontrollimatult ja kogunevad lümfiokoesse, luuüdissse või verre.

Revlimid'i kasutatakse üksikravimina täiskasvanud patsientide ravimiseks, keda on juba varaem ravitud muude ravimitega.

### **Kuidas Revlimid toimib**

Revlimid'i toime seisneb immuunsüsteemi mõjutamises ja vähi otseses ründamises. See toimib mitmel viisil:

- peatades vähirakkude arengu;
- peatades veresoonte kasvamise kasvajakoes;
- stimuleerides osa immuunsüsteemist ründama vähirakke.

## 2. Mida on vaja teada enne Revlimid'i kasutamist

### Ärge kasutage Revlimid'i

- Kui te olete rase, arvate, et võite rase olla, või planeerite rasestuda, **sest Revlimid on sündimata lapsele eeldatavalt kahjulik** (vt lõik 2, „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid – teave naistele ja meestele”).
- Kui te olete võimeline rasestuma, v.a juhul, kui järgite kõiki vajalikke meetmeid rasestumise vältimiseks (vt lõik 2, „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid – teave naistele ja meestele”). Kui te olete võimeline rasestuma, märgib teie arst ravimi igal väljakirjutamisel üles, et vajalikud meetmed on tarvitusele võetud ja annab teile selle kinnituse.
- Kui te olete allergiline lenalidomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes, mis on nimetatud lõigus 6. Kui te arvate, et võite olla allergiline, pöörduge nõu saamiseks oma arsti poole.

Kui ükskõik milline nendest punktidest puudutab teid, ärge kasutage Revlimid'i. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### Enne Revlimid'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on varem olnud trombe – teil on suurem oht trombide tekkeks veenides ja arterites ravi ajal;
- teil on infektsiooninähud, näiteks köha või palavik;
- teil on või on kunagi olnud viirusnakkus, eelkõige B-hepatiidi, vöötohatise, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkus. Kahtluse korral pidage nõu arstiga. Ravi Revlimid'iga võib viirust kandvatel patsientidel põhjustada viiruse taasaktiveerumise, mille tagajärjel nakkus kordub. Teie arst peab kontrollima, kas te olete kunagi nakatunud B-hepatiiti;
- teil on neeruhaigus – arst võib kohandada teie Revlimid'i annust;
- teil on olnud südameinfarkt, on kunagi olnud veresoone tromb või kui te suitsetate, teil on kõrge vererõhk või kõrge kolesteroolitase;
- teil on tekkinud allergiline reaktsioon talidomiidi (samuti hulгимüeloomi raviks kasutatav ravim) kasutamise ajal, näiteks lööve, kihelus, turse, pööritusunne või hingamisraskused;
- teil on esinenud kombinatsioon mõnest järgnevast sümptomist: lööve näol või laienenud lööve, punetav nahk, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, suurenenud lümfisõlmed (raske nahareaktsiooni (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ehk DRESS) tunnused, vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).

Öelge arstile, kui mõni eeltoodud hoiatus puudutab teid.

Kui teil on müelodüsplastiline sündroom, on suurem tõenäosus, et teie haigus areneb edasi ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Ei ole ka teada, kuidas Revlimid mõjutab tõenäosust teie haigestumiseks ägedasse müeloidsesse leukeemiasse. Teie arst võib teha teile seetõttu uuringuid, et kontrollida nähte, mis võimaldavad paremini prognoosida ägeda müeloidse leukeemia tekke tõenäosust teie ravi ajal Revlimid'iga.

### Analüüsid ja kontrollid

Enne ja pärast ravi Revlimid'iga tuleb teil korrapäraselt teha vereanalüüse, sest Revlimid võib põhjustada nende vererakkude arvu vähenemist, mis aitavad võidelda nakkuste vastu (vere valgelibled) ja verel hüübida (vereliistakud). Teie arst palub teil vereanalüüsi teha:

- enne ravi alustamist,
- kord nädalas esimese 8 ravinädala vältel,
- edaspidi vähemalt kord kuus.

### Mantelrakulise lümfoomiga patsiendid, kes kasutavad Revlimid'i

Arst palub teil teha vereanalüüsi:

- enne ravi,
- igal nädalal esimese 8 ravinädala (2 tsükli) jooksul,

- seejärel iga 2 nädala järel 3. ja 4. tsüklis (lisateavet vt lõik „Ravitsükkel”),
- pärast seda iga ravitsükli alguses ja
- vähemalt üks kord kuus.

Arst võib kontrollida, kas kogu teie kehas, k.a luuüdis, on väga palju kasvajalist kudet. See võib viia seisundini, mille korral kasvaja laguneb ja põhjustab keemiliste ainete ebatavaliselt kõrge sisalduse veres, mis võib esile kutsuda neerupuudulikkuse (seda seisundit nimetatakse kasvaja lahustussündroomiks).

Arst võib teil kontrollida nahamuutusi, näiteks punaste laikude või löövete teket.

Vastavalt vereanalüüside tulemustele ja teie üldisele seisundile võib teie arst kohandada Revlimid'i annust või peatada teie ravi. Kui teie haigus on diagnoositud esmakordselt, võib arst hinnata teie ravi ka teie vanuse ja muude olemasolevate seisundite põhjal.

### **Veredoonoriks olemine**

Te ei tohi ravi ajal ja ühe nädala vältel pärast ravi lõppemist olla veredoonor.

### **Lapsed ja noorukid**

Revlimid'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

### **Eakad ja neeruhäiretega patsiendid**

Kui olete 75-aastane või vanem või kui teil on mõõdukas või raske neeruhaigus, kontrollib arst teid hoolikalt enne ravi alustamist.

### **Muud ravimid ja Revlimid**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Põhjus on selles, et Revlimid võib mõjutada teatavate teiste ravimite toimet. Teatavad teised ravimid võivad mõjutada ka Revlimid'i toimet.

Eelkõige öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit:

- teatavad rasestumisvastased ravimid, näiteks suukaudsed rasestumisvastased ravimid, sest need võivad oma toime kaotada,
- teatavad südamehäirete ravimid – näiteks digoksiin,
- teatavad verd vedeldavad ravimid – näiteks varfariin.

### **Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid – teave naistele ja meestele**

#### **Rasedus**

##### Naistele, kes kasutavad Revlimid'i

- Te ei tohi kasutada Revlimid'i, kui olete rase, sest see on eeldatavalt kahjulik sündimata lapsele.
- Te ei tohi rasestuda Revlimid'i kasutamise ajal. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate te kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõiku „Rasestumisvastased vahendid” allpool).
- Kui te rasestute ravi ajal Revlimid'iga, peate lõpetama ravi ja teavitama kohe oma arsti.

##### Meestele, kes kasutavad Revlimid'i

- Kui teie partner rasestub ajal, kui te manustate Revlimid'i, peate kohe teavitama oma arsti. Teie partneril soovitatakse nõustamiseks pöörduda arsti poole.
- Peate kasutama ka tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõiku „Rasestumisvastased vahendid” allpool).

#### **Imetamine**

Te ei tohi imetada Revlimid'i võtmise ajal, sest ei ole teada, kas Revlimid imendub rinnapiima.

## **Rasestumisvastased vahendid**

### Naised, kes kasutavad Revlimid'i

Enne ravi alustamist küsige oma arstilt, kas te olete võimeline rasestuma, isegi kui arvate, et see on ebatõenäoline.

Kui te võite rasestuda:

- kontrollitakse teie võimalikku rasestumist laboriuuringuga arstliku järelevalve all (enne igat ravi, ravi ajal iga 4 nädala järel ja 4 nädalat pärast ravi lõppemist), välja arvatud, kui on tõendatud, et teie munajuhad on kirurgiliselt suletud, et munarakud ei jõuaks emakani (munajuhade steriliseerimine)

JA

- peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid 4 nädalat enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast ravi lõppemist. Teie arst soovib teile sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

### Mehed, kes kasutavad Revlimid'i

Revlimid eritub inimese seemnevedelikku. Kui teie naispartner on rase või rasestumisvõimeline ning ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu kondoomi, isegi kui teile on tehtud vasektoomia.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige ega kasutage masinaid, kui tunnete pärast Revlimid'i manustamist uimasust, väsimust, unisust, peapööritust või teie nägemine hägustub.

## **Revlimid sisaldab laktoosi**

Revlimid sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

## **3. Kuidas Revlimid'i kasutada**

Revlimid'i peab teile määrama hulgimüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomide või mantelrakulise lümfoomi raviks kogenu eriarst.

- Kui Revlimid'i kasutatakse hulgimüeloomi raviks patsientidel, kellele ei saa teha luuüdi siirdamist või kes on varem saanud muud ravi, manustatakse seda koos teiste ravimitega (vt lõik 1 „Milleks Revlimid'i kasutatakse“).
- Kui Revlimid'i kasutatakse hulgimüeloomi raviks patsientidel, kellele on tehtud luuüdi siirdamine, või müelodüsplastiliste sündroomide või mantelrakulise lümfoomiga patsientide raviks, manustatakse seda üksikravimina.

Võtke Revlimid'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui võtate Revlimid'i koos teiste ravimitega, peate lugema lisateavet nende kasutamise ja toimete kohta nende ravimite pakendi infolehtedest.

## **Ravitsükkel**

Revlimid'i ja koos Revlimid'iga võetavaid ravimeid võetakse 4-nädalaste (28-päevaste) tsüklite teatud päevadel.

- Iga 28-päevast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.
- Olenevalt tsükli päevast võtate üht või mitut ravimit. Mõnel päeval ei võeta ühtki ravimit.
- Pärast iga 28-päevase tsükli lõppu peate alustama järgmist 28-päevast tsükli.

## **Kui palju Revlimid'i manustada**

Enne ravi algust ütleb arst teile:

- kui palju peate Revlimid'i manustama,

- kas ja kui palju teisi ravimeid peate kasutama koos Revlimid'iga,
- millisel ravitsükli päeval igat ravimit manustada.

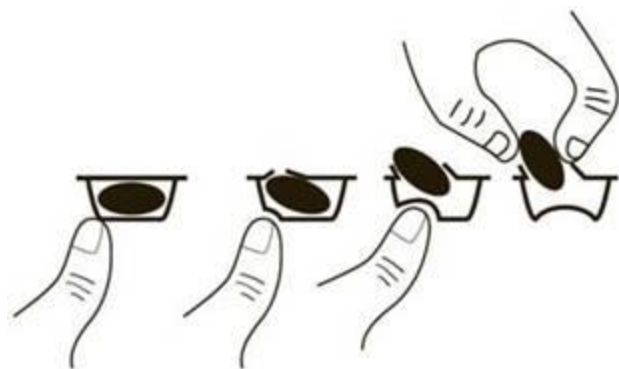
### **Kuidas ja millal Revlimid'i manustada**

- Neelake kapslid tervelt, soovitatavalt koos veega.
- Ärge kapsleid avage, purustage ega närige. Kui Revlimid'i katkisest kapslist satub pulbrit nahale, peske nahapiirkonda kohe hoolikalt seebi ja veega.
- Kapsleid võib manustada toiduga või eraldi.
- Te peate Revlimid'i manustama ettenähtud päevadel ligikaudu samal kellaajal.

### **Selle ravimi kasutamine**

Kapsli blistrist väljavõtmiseks:

- suruge läbi fooliumi välja ainult kapsli üks ots,
- ärge vajutage kapsli keskele, sest kapsel võib puruneda.



### **Ravi kestus Revlimid'iga**

Revlimid'i võetakse ravitsüklikena; iga tsükkel kestab 28 päeva (vt ülalolevat teavet „Ravitsükkel”). Te peate jätkama ravitsükke, kuni arst käsib teil lõpetada.

### **Kui te kasutate Revlimid'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate Revlimid'i rohkem, kui oli ette nähtud, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

### **Kui te unustate Revlimid'i kasutada**

Kui te unustate Revlimid'i võtta tavapärasel ajal ja

- möödunud on vähem kui 12 tundi – võtke kapsel otsekohe sisse;
- möödunud on rohkem kui 12 tundi – ärge kapslit sisse võtke. Võtke järgmine kapsel järgmisel päeval tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka Revlimid põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed, mida võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st (väga sage)**

Revlimid võib vähendada nende vere valgeliblede arvu, mis võitlevad nakkuste vastu, ja ka nende vererakkude arvu, mis aitavad kaasa vere hüübimisele (trombotsüüdid), ning võib seega põhjustada veritsemishäirete, näiteks ninaverejooksude ja verevalumite tekkimist.

Revlimid võib põhjustada ka veretrombide teket veenides (tromboos).

Seepärast peate te oma arsti otsekohe informeerima, kui teil tekivad:

- Palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, suuhaavandid või ükskõik millised muud nakkuse, sealhulgas verenakkuse (sepsise) sümptomid;

- Verejooks või verevalumid, ilma et oleksite vigastada saanud;
- Valu rindkeres või jalavalu;
- Õhupuudus.

### **Muud kõrvaltoimed**

Tähtis on võtta arvesse, et vähestel patsientidel võib tekkida täiendavaid vähivorme ning on võimalik, et ravi Revlimid'iga võib seda riski suurendada, seetõttu peab teie arst hindama teile Revlimid'i määramisel hoolikalt kasu ja riski suhet.

### **Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):**

- vere punaliblede arvu vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat, mille tõttu tekib väsimus ja nõrkus;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, nahapunetus, lööbed, oksendamine, lihaskrambid, lihasevalud, luuvalu, liigesevalu, väsimus, üldine turse, sealhulgas käte ja jalgade turse;
- palavik ja gripilaadsed sümptomid, sealhulgas palavik, lihasevalu, peavalu, kõrvavalu ja külmavärinad;
- tuimus-, kipitus- või põletustunne nahal, jalgade või käte valu, peapööritus, värisemine, maitsetundlikkuse muutused;
- valu rindkeres, mis levib käsivartesse või kaela, lõua, selja või kõhu piirkonda, higistamine ja õhupuudus, iiveldus või oksendamine, mis võivad olla müokardiinfarkti sümptomid;
- isu vähenemine;
- vere kaaliumitaseme langus;
- säärevalu (mis võib olla tromboosi sümptom), valu rindkeres või õhupuudus (mis võib olla kopsuveresoontes tekkinud veretompude ehk kopsuarteri trombemboolia sümptom);
- igat liiki infektsioonid;
- kopsude ja ülemiste hingamisteede infektsioon, õhupuudus;
- nägemise hägustumine;
- hägusus silmades (katarakt);
- neeruhäired;
- verevalkude muutused, mis võivad põhjustada arterite turset (vaskuliit);
- veresuhkru taseme tõus (diabeet);
- peavalu;
- nahakuivus;
- maovalu;
- meeleolu muutus, unehäired.

### **Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):**

- ninakõrvalurgete põletik;
- igemete veritsemine, mao- või sooleverejooks;
- valu, kasvaja suuruse või seda ümbritseva naha punetuse lisandumine;
- kõrgeenenud vererõhk või vererõhulangus, südametegevuse aeglustumine või kiirenemine või rütmihäired;
- naha tumenemine;
- nahalööbed, naha pragunemine, ketendamine või koorumine;
- nahapõletik, kihelus, suurenenud higistamine, veetustumine;
- suu põletik ja valulikkus, suukuivus, neelamisraskused;
- kõrvetised;
- tavalisest palju suurem või väiksem uriiniteke (mis võib olla neerutalitluse häire sümptomiks), vere sisaldumine uriinis;
- õhupuudus, eriti lamavas asendis (mis võib olla südamepuudulikkuse sümptom);
- erektsiooni saavutamise raskus;
- insult, minestamine;
- lihasnõrkus;
- liigeste turse;

- kilpnäärmehormooni sisalduse muutused veres; kaltsiumi-, fosfaadi- või magneesiumitaseme langus veres;
- depressioon;
- kurtus;
- kõrvalekalded maksaanalüüside tulemustes;
- tasakaaluhäired, liikumiskäigud;
- kohin kõrvus (tinnitus);
- organismi liiga suur rauasisaldus;
- janu;
- segasus;
- hambavalu;
- kehakaalu langus.

**Aeg-ajalt esinevad** kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- koljusisene verejooks;
- vereringehäired;
- nägemise kadumine;
- sugutungi (libiido) kadumine;
- uriinihulga suurenemine koos luuvalu ja nõrkusega, mis võivad olla neerutalitluse (Fanconi sündroomi) sümptomid;
- maovalu, puhitus või kõhulahtisus, mis võivad olla jämesoolepõletiku (ehk koliit või tüfliit) sümptomid;
- tavalisest palju suurem või väiksem uriinieritus, mis võib olla teatavat tüüpi neerutalitluse häire (neerutorukete nekroos) sümptom;
- naha värvimuutused, tundlikkus päikesevalguse suhtes;
- teatavat liiki nahakasvajad
- nahapõletikud, lööbed, silmade, suu või näo turse, hingamisraskus või kihelus, mis võivad olla allergilise reaktsiooni sümptomid.

**Harvad** kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- raske allergiline reaktsioon, mis võib alata lööbena ühes piirkonnas, kuid levida ulatusliku nahakaotusega üle kogu keha (Stevensi-Johnsoni sündroom ja/või epidermise toksiline nekrolüüs);
- kasvaja lahustussündroom – ainevahetusega seotud tüsistused, mis võivad tekkida vähiravi ajal ja mõnikord ka ilma ravita. Neid tüsistusi põhjustavad hävivate vähirakkude lagunemise tooted ja need võivad väljenduda järgmiste nähtudena: muutused vere keemilises koostises; kõrge kaaliumi-, fosfori-, kusi happesisaldus ja madal kaltsiumisisaldus, mis põhjustavad muutusi neerufunktsioonis või südamegevuses või krampe ja võivad mõnikord surmaga lõppeda.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- äkiline või kerge, kuid tugevnev valu ülakõhus ja/või seljas, mis püsib mõne päeva ja millega võivad kaasneda iiveldus, oksendamine, palavik ja pulsi kiirenemine. Neid sümptomeid võib põhjustada pankreasepõletik;
- vilistav hingamine, õhupuudus või kuiv kõha – neid sümptomeid võib põhjustada kopsukoe põletik;
- naha, limaskestade või silmade kollaseks värvumine (kollatõbi), hele väljaheide, tume uriin, nahakihelus, lööve, kõhupiirkonna valu või turse – need võivad olla maksakahjustuse (maksatalitluse häire) sümptomid;
- harva on täheldatud lihaste kahjustusi (lihaste valu, nõrkus või tursed), mis võivad põhjustada probleeme neerudega (rabdomüolüüs), mõned neist juhul, kui Revlimid'i manustati koos statiiniga (ravim, mis langetab kolesterooli taset);
- nahakahjustus, mida põhjustab väikeste veresoonte põletik, koos liigesvalu ja palavikuga (leukotsütoklastiline vaskuliit);

- mao- või seedekulgla seina purunemine. See võib põhjustada väga tõsise infektsiooni. Õelge oma arstile, kui teil tekivad tugev maovalu, palavik, iiveldus, oksendamine, veri väljaheites või muutused sooletegevuses.
- viirusinfektsioonid, sealhulgas *Herpes zoster* (ehk vöötohatis, valulikku villist nahalöövet põhjustav viirushaigus) ja B-hepatiidi kordumine (võib põhjustada naha ja silmade kollaseks muutumist, uriini tumepruuni värvust, valu paremal pool kõhupiirkonnas, palavikku ja iiveldust või oksendamist);
- levinud lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus, muutused veres (eosinofiilia), suurenenud lümfisõlmed ning teiste elundite haaratus (reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, mida nimetatakse ka lühendatult DRESS või ravimi ülitundlikkuse sündroom). Lõpetage lenalidomiidi kasutamine, kui teil tekivad need sümptomid ja võtke ühendust oma arstiga või pöörduge kohe arstlikku vastuvõttu; vt ka lõik 2;
- siirdatud elundi (nt neer, süda) äratõuge.

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Revlimid'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendi vigastusi või rikkumise märke.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Kasutamata jäänud ravimid tagastage apteeki. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Revlimid sisaldab

Revlimid 2,5 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 2,5 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132) ja kollane raudoksiid (E172);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 5 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 5 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 7,5 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:



- kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
- kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172);
- trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 10 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 10 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132) ja kollane raudoksiid (E172);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 15 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 15 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171) ja indigokarmiin (E132);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 20 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 20 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132) ja kollane raudoksiid (E172);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

Revlimid 25 mg kõvakapslid:

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kapsel sisaldab 25 mg lenalidomiidi.
- Abiained on:
  - kapsli sisu: veevaba laktoos (vt lõik 2), mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat;
  - kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171);
  - trükivärv: šellak, propüleenglükool, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172).

### **Kuidas Revlimid välja näeb ja pakendi sisu**

Revlimid 2,5 mg kõvakapslid on sinakasrohelist/valged, kirjaga „REV 2.5 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on üks või kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 7 või 21 kapslit.

Revlimid 5 mg kõvakapslid on valged, kirjaga „REV 5 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on üks või kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 7 või 21 kapslit.

Revlimid 7,5 mg kõvakapslid on helekollased/valged, kirjaga „REV 7.5 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 21 kapslit.

Revlimid 10 mg kõvakapslid on sinakasrohelist/helekollased, kirjaga „REV 10 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on üks või kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 7 või 21 kapslit.

Revlimid 15 mg kõvakapslid on helesinised/valged, kirjaga „REV 15 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on üks või kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 7 või 21 kapslit.

Revlimid 20 mg kõvakapslid on sinakasrohelist/ helesinised, kirjaga „REV 20 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 21 kapslit.

Revlimid 25 mg kõvakapslid on valged, kirjaga „REV 25 mg”.

Kapslid on müügil pakendites. Igas pakendis on kolm blistrit, igas blistris seitse kapslit. Kokku on ühes pakendis 21 kapslit.

#### **Müügiloa hoidja**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Holland

#### **Tootja**

Penn Pharmaceutical Services Limited  
Tafarnaubach Industrial Estate  
Tredegar, Gwent NP22 3AA  
Ühendkuningriik

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Ühendkuningriik

#### **Infoleht on viimati uuendatud**

#### **Muud teabeallikad:**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.