

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg või 25 mg lenalidomiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

### Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on roheline, musta märgistusega „2,5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 4, pikkus  $14 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid

Kapslikaas on sinine. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 2, pikkus  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „7,5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 1, pikkus  $19 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „10”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 0, pikkus  $21 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „15”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 2, pikkus  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „20”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 1, pikkus  $19 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „25”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 0, pikkus  $21 \pm 1$  mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Hulgimüeloom

Lenalidomide Krka monoteeraapia on näidustatud säilitusravina esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele on teostatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.

Lenalidomide Krka kombinatsioonravi deksametasooniga või bortesomiibi ja deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga (vt lõik 4.2) on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele siirdamine ei ole näidustatud.

Lenalidomide Krka kombinatsioon deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

#### Müelodüsplastilised sündroomid

Lenalidomide Krka monoteeraapia on näidustatud isoleeritud 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilistest sündroomidest põhjustatud, vereülekannetest sõltuva aneemiaga täiskasvanud patsientidele, kui teised ravivõimalused on ebapiisavad või sobimatud.

#### Mantelrakuline lümfoom

Lenalidomide Krka monoteeraapia on näidustatud retsidiveerunud või refraktoorse mantelrakulise lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

#### Folikulaarne lümfoom

Lenalidomide Krka kombinatsioonis rituksimabiga (CD20-vastane antikeha) on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on (1. kuni 3a astme) follikulaarset lümfoomi varem ravitud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi lenalidomiidiga peab toimuma vähiravis kogenud arsti järelevalve all.

Kõikide allpool kirjeldatud näidustuste puhul:

- peab annuse muutmine 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

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

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) 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

#### Trombotsüütopenia

Kui trombotsüütide absoluutarv:	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.

#### Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitatav tegevus <sup>a</sup>
langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 1 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisuse ilming	Taasalustada ravi lenalidomiidiga algannuses üks kord ööpäevas
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja lisaks neutropeeniale täheldatakse ka teisi annusest sõltuvaid hematoloogilisi toksilisuse ilminguid	Taasalustada ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Taasalustada ravi lenalidomiidiga 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.

Hematoloogilise toksilisuse korral võib lenalidomiidi annuse uuesti suurendada järgmisele, kõrgemale annusetasemele (kuni algannuseni) 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 bortesomiibi ja deksametasooniga koos järgneva lenalidomiidi ja deksametasooniga kuni haiguse progresseerumiseni patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud

#### Algne ravi: lenalidomiid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

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

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas iga 21-päevase tsükli 1...14. päeval kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga. Bortesomiibi tuleb manustada

subkutaanse süstina (1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta) kaks korda nädalas iga 21-päevase tsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Lisateavet koos lenalidomiidiga manustatavate ravimite annuse, ajakava ja annuse kohandamiste kohta vt lõigust 5.1 ja nende ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Soovitav ravi kestus on kuni kaheksa 21-päevast ravitsükli (24 nädalat algset ravi).

***Ravi jätkamine: lenalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga kuni progresseerumiseni***

Jätkata ravi lenalidomiidiga 25 mg suu kaudu üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1...21. päeval kombinatsioonis deksametasooniga. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

**Annuse vähendamise astmed**

	Lenalidomiid <sup>a</sup>
Algannus	25 mg
Annusetase -1	20 mg
Annusetase -2	15 mg
Annusetase -3	10 mg
Annusetase -4	5 mg
Annusetase -5	2,5 mg

<sup>a</sup> Kõikide ravimite annust võib vähendada teistest sõltumatult.

***Trombotsütopeenia***

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
langeb tasemele < 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel 30 x 10 <sup>9</sup> /l tõuseb jälle ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

***Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia***

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitav tegevus <sup>a</sup>
langeb esmakordselt tasemele < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l, kui neutropeenia on ainus täheldatav toksilisus	Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti algannusega üks kord ööpäevas
tõuseb jälle ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l, kui täheldatakse ka muid annusest sõltuvaid toksilisusi peale neutropeenia	Jätkata ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Alustada 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 melfalaani ja prednisooniga koos järgneva lenalidomiidi säilitusraviga patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud**

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüütide arv on < 75 x 10<sup>9</sup>/l.

***Soovitav 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 ravitsüklit 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 kohaldata	0,25 mg/kg

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

#### Trombotsütopeenia

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
langeb esmakordselt $< 25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 25 \times 10^9/l$	Taasalustada ravi lenalidomiidi ja melfalaaniga annusetasemel -1
igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Taasalustada ravi lenalidomiidiga järgmisel madalamal annusetasemel (annusetase -2 või -3) üks kord ööpäevas.

#### Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitav tegevus <sup>a</sup>
langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisuse ilming	Taasalustada ravi lenalidomiidiga uuesti algannuses üks kord ööpäevas
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja lisaks neutropeeniale täheldatakse ka teisi annusest sõltuvaid hematoloogilisi toksilisuse ilminguid	Taasalustada ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Taasalustada 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.

#### 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 ANC on  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv on  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### Soovitav 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 taluvuse korral suurendada kuni 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 kohaldata	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 tsükli säilitusravi lenalidomiidiga võib annust taluvuse korral suurendada kuni 15 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas.

### *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
langeb tasemele $< 30 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

### *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitav tegevus <sup>a</sup>
langeb tasemele $< 0,5 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada 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.

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

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

### *Soovitav annus*

Soovitavaks 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 vähendamise astmed*

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

### *Trombotsütopeenia*

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

### *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

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

### *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 vähendamise astmed*

Algannus	10 mg üks kord päevas iga 28 päeva 1. kuni 21. päeval
Annusetase -1	5 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*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
langeb $< 25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
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 $\geq 50 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1, -2 või -3)

### *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitav tegevus
langeb $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jätkata 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 vähendamise astmed

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*

Kui trombotsüütide arv:	Soovitav tegevus
väheneb $< 50 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
suureneb taas $\geq 60 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1).
igal järgmisel vähenemisel $< 50 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
suureneb taas $\geq 60 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3, -4 või -5). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -5.

### *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv:	Soovitav tegevus
väheneb vähemalt 7 päevaks $< 1 \times 10^9/l$ või väheneb $< 1 \times 10^9/l$ ja kaasneb palavik (kehatemperatuur $\geq 38,5^\circ C$ ) või väheneb $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha täielik vereanalüüs vähemalt iga 7 päeva järel.
suureneb taas $\geq 1 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1).
igal järgmisel vähenemisel $< 1 \times 10^9/l$ vähemalt 7 päevaks või vähenemisel $< 1 \times 10^9/l$ koos palavikuga (kehatemperatuur $\geq 38,5^\circ C$ ) või väheneb $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga.
suureneb taas $\geq 1 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3, -4 või -5). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -5.

### *Follikulaarne lümfoom*

Ravi lenalidomiidiga ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on  $< 1 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv on  $< 50 \times 10^9/l$ , välja arvatud, kui see on sekundaarne lümfoomi infiltratsioonile luudisse.

### *Soovitav annus*

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsükli 1. kuni 21. päeval kuni 12 ravitsükli jooksul. Rituksimabi soovitatav algannus on 375 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt (i.v.) esimeses tsükli (1., 8., 15. ja 22. päeval) üks kord nädalas ja 2. kuni 5. tsükli jooksul iga 28-päevase tsükli 1. päeval.

### Annuse vähendamise astmed

Algannus	20 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval
Annusetase -1	15 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval
Annusetase -2	10 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval
Annusetase -3	5 mg üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval

Annuse kohandamise kohta rituksimabist põhjustatud toksilisuse korral vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

#### *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitav tegevus
väheneb $< 50 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha vähemalt iga 7 päeva järel täielik vereanalüüs
suureneb taas $\geq 50 \times 10^9/l$	Jätkata ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1)
igal järgmisel vähenemisel alla $50 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha vähemalt iga 7 päeva järel täielik vereanalüüs
suureneb taas $\geq 50 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga järgmisel ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -3.

#### *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv	Soovitav tegevus <sup>a</sup>
väheneb $< 1,0 \times 10^9/l$ vähemalt 7 päevaks või väheneb $< 1,0 \times 10^9/l$ koos palavikuga (kehatemperatuur $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) või väheneb $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha vähemalt iga 7 päeva järel täielik vereanalüüs
suureneb taas $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1)
igal järgmisel vähenemisel alla $1,0 \times 10^9/l$ vähemalt 7 päevaks või vähenemisel $< 1,0 \times 10^9/l$ koos palavikuga (kehatemperatuur $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) või vähenemisel $< 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga ja teha vähemalt iga 7 päeva järel täielik vereanalüüs
suureneb taas $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Jätkata ravi lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -3

<sup>a</sup> Kui neutropeenia on mingil annusetasemel ainus toksilisuse ilming, võib arst lisada oma äranägemisel granuloosüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF)

#### *Mantelrakuline lümfoom või follikulaarne lümfoom*

##### *Kasvaja lahustussündroom*

Kõik patsiendid peavad saama esimese tsükli esimesel nädalal või kliinilise näidustuse korral kauem kasvaja lahustussündroomi ennetavat ravi (allopurinool, rasburikaas või samaväärne olenevalt raviasutuse juhistest) ja neid tuleb piisavalt hüdreerida (suu kaudu). Kasvaja lahustussündroomi suhtes jälgimiseks tuleb patsientidele teha esimese tsükli jooksul kord nädalas ja olenevalt kliinilisest näidustusest biokeemia vereanalüüsid.

Ravi lenalidomiidiga võib jätkata (annuse säilitada), kui patsiendil tekib kasvaja lahustussündroom laboratoorsete näitajate põhjal või 1. astme kliiniline kasvaja lahustussündroom või jätkata ravi lenalidomiidiga arsti äranägemisel ühe taseme võrra väiksema annusega. Patsienti tuleb rohkelt intravenoosselt hüdreerida ja ravida kohalike ravijuhiste kohaselt kuni elektrolüütide kõrvalekallete korrigeerimiseni. Hüperurikeemia vähendamiseks võidakse vajada ravi rasburikaasiga. Arsti otsusel võidakse patsient võtta haiglaravile.

2. kuni 4. astme kliinilise kasvaja lahustussündroomiga patsientidel tuleb ravi lenalidomiidiga katkestada ja teha kord nädalas või olenevalt kliinilisest näidustusest biokeemia vereanalüüsid. Patsienti tuleb rohkelt intravenoosselt hüdreerida ja ravida kohalike ravijuhiste kohaselt kuni elektrolüütide kõrvalekallete korrigeerimiseni. Arsti otsusel võidakse määrata ravi rasburikaasiga ja võtta patsient haiglaravile. Kui kasvaja lahustussündroom väheneb 0-astmeni, võib arsti otsusel alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel (vt lõik 4.4).

##### *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. Arsti otsusel võidakse kasutada ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, piiratud aja jooksul kortikosteroididega ja/või narkootiliste analgeetikumidega. Kasvaja ägenemisreaktsiooni 3. või 4. raskusastme korral tuleb ravi lenalidomiidiga katkestada ja alustada ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, kortikosteroididega ja/või narkootiliste analgeetikumidega. Kui kasvaja ägenemisreaktsioon on taandunud  $\leq$  1. raskusastmeni, võib uuesti alustada ravi lenalidomiidiga samal annusetasemel tsükli lõpuni. 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 taasalustada 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, anafülaktilise reaktsiooni, 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.

#### Erirühmad

##### *Lapsed*

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

##### *Eakad*

Praeguseks teadaolevad farmakokineetilised andmed on kirjeldatud lõigus 5.2. Lenalidomiidi on kliinilistes uuringutes kasutatud hulгимüeloomiga 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 neerufunktsiooni edaspidi jälgida.

#### Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud

Enne ravi kaalumist tuleb esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga 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 hulгимüeloomiga patsientidel, kellele manustati lenalidomiidi, oli sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid.

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

#### Hulгимüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

65-aastaste ja vanemate hulгимüeloomiga 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 ravis 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.

#### Follikulaarne lümfoom

Follikulaarse lümfoomiga 65-aastastel või vanematel patsientidel, keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis rituksimabiga, on kõrvaltoimete üldine esinemissagedus sarnane nende sagedusega alla 65 aasta vanustel patsientidel. Efektiivsuses nende kahe vanuserühma vahel üldisi erinevusi ei täheldatud.

#### 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 neerufunktsiooni.

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

Mõõduka või raske neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on ravi algul ja kogu ravi ajal soovitatav kohandada annust vastavalt järgnevale tabelile.

3. faasi uuringutes lõppstaadiumis neeruhaigusega (kreatiniini kliirens CLcr < 30 ml/min, vajab dialüüsi) kogemusi ei ole.

#### Hulgimüeloom

Neerufunktsioon (CLcr)	Annuse kohandamine
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 kuni 15 mg 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

Neerufunktsioon (CLcr)	Annuse kohandamine	
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 päeva (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)
Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi.	Annusetase -2*	2,5 mg kaks korda nädalas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 28. päeval)

\* Soovitavad 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>Neerufunktsioon (CLcr)</b>	<b>Annuse kohandamine</b> (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
Mõõdukas neerukahjustus (30 ≤ 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 kuni 15 mg üks kord ööpäevas, kui väiksem raviannus ei toimi ja patsient talub ravi hästi.

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

#### Folikulaarne lümfoom

<b>Neerufunktsioon (CLcr)</b>	<b>Annuse kohandamine</b> (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
Mõõdukas neerukahjustus (30 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg üks kord ööpäevas <sup>1,2</sup>
Raske neerukahjustus (CLcr < 30 ml/min, ei vaja dialüüsi)	Andmed puuduvad <sup>3</sup>
Lõppstaadiumis neeruhaigus (CLcr < 30 ml/min, vajab dialüüsi)	Andmed puuduvad <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Annust võib 2 ravitsükli järel suurendada kuni 15 mg üks kord ööpäevas, kui patsient talub ravi hästi.

<sup>2</sup> Algannust 10 mg kasutataval patsientidel annuse vähendamisel 3. või 4. astme neutropeenia või trombotsütopeenia või muu 3. või 4. astme toksilisuse vähendamiseks. Toksilisuse korral, mida seostatakse lenalidomiidiga, ei tohi annus olla väiksem kui 5 mg üle päeva või 2,5 mg üks kord ööpäevas.

<sup>3</sup> Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid jäeti uuringust välja.

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

#### Maksakahjustusega patsiendid

Lenalidomiidi ei ole kahjustunud maksafunktsiooniga patsientidel vormikohaselt uuritud, samuti puuduvad spetsiifilised soovitused annustamise osas.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Lenalidomide Krka kapsleid peab võtma suu kaudu ettenähtud päevadel ligikaudu samal kellaajal. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida (vt lõik 6.6). Kapslid tuleb alla neelata tervelt, soovitatavalt koos veega, kas toiduga või ilma.

Kapsli väljutamiseks blistrist on soovitatav vajutada ainult kapsli ühele otsale, vähendades niimoodi kapsli deformeerumise või purunemise ohtu. Kapsli väljutamiseks blistrist tuleks foolium eemaldada ühelt blisterpesalt.

### 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

**Lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis teiste ravimitega tuleb enne ravi alustamist tutvuda nende ravimi omaduste kokkuvõttega.**

#### Hoiatus raseduse korral

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte. Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid vääramendeid nagu kirjeldatud talidomiidiga (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Raseduse ajal manustatud lenalidomiid on 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 hüsterektoomia,
- XY-genotüüp, Turneri sündroom, emaka agenees.

#### Nõustamine

Rasestumisvõimelistele naistele on lenalidomiid vastunäidustatud, välja arvatud juhtudel, kui on täidetud kõik järgnevad tingimused:

- patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust sündimata lapsele;
- patsient saab aru efektiivse katkestusteta ravieelse kontratseptsiooni vajalikkusest vähemalt 4 nädala jooksul enne ravi algust, kogu ravi kestel ja vähemalt 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 vähemalt iga 4 nädala järel, välja arvatud tõendatud munajuhade kirurgilise sulgemise puhul;
- patsient kinnitab, et saab aru lenalidomiidi kasutamisega kaasnevatest 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 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 vähemalt 7 päeva pärast manustamise katkestamist ja/või ravi lõpetamist;
  - patsient saab aru, et kui ravi ajal lenalidomiidiga 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 vähemalt ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit vähemalt 4 ravieelse nädala jooksul, ravi kestel ja kuni vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravi lenalidomiidiga, ning isegi ravi katkestamisel, v.a juhul, kui patsient kohustub täielikult ja pidevalt hoiduma seksuaalvahekorra, mida kinnitatakse igal kuul. Kui tõhus kontratseptsioon puudub, tuleb patsient suunata vastava väljaõppega tervishoiuspetsialisti juurde kontratseptsioonialasele nõustamisele, et alustada kontratseptsiooniga.

Järgmine loetelu hõlmab näiteid sobivatest kontratseptsioonimeetoditest:

- implantaat,
- levonorgestreeli vabastav emakasisene vahend,
- medroksüprogesteroonatsetaati 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 menstruatsiooniaegse 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 kohalikele 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 vähemalt iga 4 nädala järel, sh vähemalt 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 vähemalt 7 päeva pärast ravi lõppu lenalidomiidiga ei ole patsientidel lubatud olla veredoonor.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad kandma blistri või kapsli käsitsemisel ühekordselt kasutatavaid kindaid. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 6.6).

#### 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 teratogeensusohust 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 ravinädalaks vastavalt ametlike näidustuste annustamiskeemidele (vt lõik 4.2) ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 ravinädalaks.

#### Teised 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.



Venoosse trombemboolia tekkeriski täheldati vähem lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga.

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

Hulgimüeloomiga patsientidel suurendab lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi arteriaalse trombemboolia (eelkõige müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud) 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.

#### Pulmonaalne hüpertensioon

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud pulmonaalse hüpertensiooni juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga ja ravi ajal peab patsientidel hindama kaasuva kardiopulmonaalse haiguse nähte ja sümptomeid.

#### 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. Follikulaarse lümfoomiga patsiente tuleb jälgida 1. tsükli (28 päeva) esimese 3 nädala jooksul kord nädalas, 2. kuni 4. tsükli jooksul kord 2 nädala jooksul ja seejärel iga tsükli algul. Vajalikuks võib osutada annustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine (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 hulgimüeloom 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 hulgimüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogne tüvirakkude 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 neutroopenia 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 febrilsest neutroopeniast 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 vastavalt 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 hulgimüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine, täheldati lenalidomiidiga säilitusravi rühmades 3. ja 4. raskusastme neutroopenia 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 hulgimüeloom patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Uuringus SWOG S0777 täheldati 4. astme neutropeeniat harvem lenalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioonravi (RVd) rühmas kui Rd võrdlusravi rühmas (2,7% vs 5,9%). 4. astme febrilsest neutroopeniast teatati RVd rühmas ja Rd rühmas võrdsel määral (0,0% vs 0,4%). Patsiente peab juhendama, et nad teataks palavikuepisoodidest kohe; võib osutuda vajalikuks ravi katkestada ja/või annust vähendada (vt lõik 4.2).

3. või 4. astme trombotsütopeeniat täheldati RVd rühmas sagedamini kui Rd võrdlusrühmas (17,2 % vs 9,4%).

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

Lenalidomiidi ja 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 febrilse neutroopenia episoodide 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 hulgimüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Kliinilistes uuringutes oli esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga 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).

Hulgimüeloomiga 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).

#### Hulgimüeloomiga 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). 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoode oli harva (0,6% lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,0% platseebo/deksametasooniga ravi 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).

#### Follikulaarne lümfoom

Lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsioonravi kasutamist follikulaarse lümfoomiga patsientidel seostatakse 3. või 4. astme neutropeenia suurema esinemissagedusega võrreldes platseebo/rituksimabi rühma patsientidega. Lenalidomiidi/rituksimabi rühmas täheldati sagedamini febrilist neutropeeniat ja 3. või 4. astme trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8).

#### Kilpnäärmehäired

Teatatud on hüpötüreooosi ja hüpertüreooosi 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 kasutamisel kombinatsioonis deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga või lenalidomiidi monoterapia korral või lenalidomiidi pikaajalisel kasutamisel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks perifeerse neuropaatia sagenemist ei täheldatud.

Hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi, intravenoosse bortesomiibi ja deksametasooniga on seotud perifeerse neuropaatia esinemissageduse suurenemisega. Bortesomiibi subkutaansel manustamisel oli esinemissagedus väiksem. Lisateavet vt lõigust 4.8 ja bortesomiibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Kasvaja ägenemisreaktsioon ja kasvaja lahustussündroom

Lenalidomiidil on antineoplastiline toime, mistõttu võivad tekkida kasvaja lahustussündroomi

tüsistused. Teatatud on tuumorilahustussündroomi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni, sh surmaga lõppenud, juhtudest (vt lõik 4.8). 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.

#### Mantelrakuline lümfoom

Soovitav on hoolikas jälgimine ja hindamine kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes. 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 ravi algul suuremõtmelise 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 lõigud 4.2 ja 4.8).

#### Folikulaarne lümfoom

Soovitav on hoolikas jälgimine ja hindamine kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes. Kasvaja ägenemisreaktsioon võib jäljendada haiguse progresseerumist. 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 lõigud 4.2 ja 4.8).

Soovitav on hoolikas jälgimine ja hindamine kasvaja lahustussündroomi suhtes. Patsiente tuleb hüdreerida ja nad peavad saama kasvaja lahustussündroomi ennetavat ravi lisaks üks kord nädalas biokeemia vereanalüüside tegemisele esimese tsükli jooksul või kauem vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### 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 kolm kasvajakollet  $\geq 3$  cm.

#### Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS-sündroom) (vt lõik 4.8). Ravi määraja peab patsiente nende reaktsioonide tunnustest ja sümptomitest

teavitama ning andma juhise nende sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduda. Angioödeemi, anafülaktilise reaktsiooni, eksfoliativse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni kahtluse korral tuleb ravi lenalidomiidiga katkestada ning ravi ei tohi pärast nende reaktsioonide taandumist jätkata. Teist liiki nahareaktsioonide tekkimisel tuleb nende raskusastmest lähtudes kaaluda lenalidomiidiga ravi katkestamist või lõpetamist. Patsiente, kellel on varem ravi ajal talidomiidiga tekkinud allergilisi reaktsioone, tuleb hoolikalt jälgida, sest kirjanduses on teatatud lenalidomiidi ja talidomiidi vahelisest ristreaktsioonist. Patsiente, kellel on varem tekkinud raske lööve seoses talidomiidiga, ei tohi lenalidomiidiga ravida.

#### 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 hulgimüeloomiga 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 kuni progresseerumiseni või 18 kuu täitumiseni kasutataval patsientidel teise primaarse pahaloomulise 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 pahaloomulise soliidtuumori tekkesageduse 1,3-kordset suurenemist (1,58 juhtu 100 inimaasta kohta), võrreldes talidomiidi kombinatsioonraviga melfalaani ja prednisooniga (1,19 juhtu 100 inimaasta kohta).

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kes said kombinatsioonravi lenalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga, oli teise primaarse hematoloogilise pahaloomulise kasvaja esinemissagedus 100 inimaasta kohta 0,00...0,16 juhtu ja teise primaarse pahaloomulise soliidtuumori esinemissagedus 100 inimaasta kohta 0,21...1,04 juhtu.

Lenalidomiidiga seotud teiseste primaarsete pahaloomuliste kasvajatate suurenenud risk on esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kontekstis relevantne ka pärast tüvirakkude siirdamist. Kuigi see risk ei ole veel täiesti selge, tuleb sellega arvestada, kasutades Lenalidomide Krka 't sellises olukorras või kaaludes kasutamist.

Hematoloogiliste kasvajatate, eriti ägeda müeloidse leukeemia, müelodüsplastilise sündroomi ja B-rakkude pahaloomuliste kasvajatate (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 pahaloomulise 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 pahaloomalise 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 pahaloomalise kasvaja tekkimise suhtes ja alustama ravi vastavalt näidustusele.

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

##### Kariotüüp

Vereülekannetest sõltuvatel 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 pahaloomalisteks kasvajateks

Mantelrakulise lümfoomi puhul tuvastatud riskid on äge müeloidne leukeemia, B-rakkude pahaloomalised kasvajakasvud ja naha mittemelanoom.

#### Teised primaarsed pahaloomalised kasvajakasvud follikulaarse lümfoomi korral

Kliinises uuringus retsidiiveerunud/refraktoorse indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas follikulaarse lümfoomiga patsientidel teiste primaarsete pahaloomaliste kasvajakasvude tekkimise riski suurenemist lenalidomiidi/rituksimabi rühmas võrreldes platseebo/rituksimabi rühmaga ei täheldatud. Teise primaarse pahaloomalise hematoloogilise kasvaja ägeda müeloidse lümfoomi tekkimist esines lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 100 inimaasta kohta 0,29 võrreldes 0,29-ga 100 inimaasta kohta platseebo/rituksimabi kasutanud patsientidel. Hematoloogiliste ja soliidtuumorite esinemissagedus teise primaarse pahaloomalise kasvajakasvu (välja arvatud mittemelanoomsed nahavähid) oli lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 100 inimaasta kohta 0,87 võrreldes 1,17-ga 100 inimaasta kohta platseebo/rituksimabi kasutanud patsientidel, mediaanne järelkontrolli kestus oli 30,59 kuud (vahemikus 0,6 kuni 50,9 kuud).

Mittemelanoomsed nahavähid on tuvastatud risk ja hõlmavad lame- või basaarakulise nahavähke.

Arst peab jälgima patsiente teiste primaarsete pahaloomaliste kasvajakasvude arenemise suhtes. Kaaludes ravi alustamist lenalidomiidiga, tuleb võtta arvesse nii lenalidomiidist saadavat potentsiaalset kasu kui ka teiste primaarsete pahaloomaliste kasvajakasvude tekkimise riski.

#### Maksa häired

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. Ravimitest põhjustatud raske hepatotoksilisuse tekkemehhanism ei ole teada, kuigi mõnel juhul võivad riskiteguriteks olla kaasuv maksa viirusinfektsioon, maksaensüümide kõrgeenenud tase ravieelselt ja võimalik, et ka antibiootikumravi.

Sageli teatati kõrvalekalletest maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates, mis olid üldjuhul asümptomaatilised ja annustamise katkestamisel pöörduvad. Näitajate ravieelsete tasemete 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 sagenemise või hepatotoksilisuse riski. Soovitav on jälgida maksafunktsiooni, eriti samaaegse või varasema maksa viirusinfektsiooni korral või kui lenalidomiidi kasutatakse koos ravimitega, mis on teadaolevalt seotud maksatalitluse häiretega.

#### Infektsioon koos neutropeeniaga või ilma

Hulgimüeloomiga patsientidel on soodumus infektsioonide, k.a pneumoonia tekkeks. Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele siirdamine ei olnud näidustatud, täheldati lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi korral infektsioone sagedamini kui MPT raviskeemiga ning esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga 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.

#### Viiruse reaktiveerumine

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud viiruse reaktiveerumise juhtudest, k.a tõsiseid *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. 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.

#### Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

Lenalidomiidi kasutajatel on teatatud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML-i) juhtudest, sealhulgas fataalsetest. PML-i tekkest on teatatud mitu kuud kuni mitu aastat pärast ravi alustamist lenalidomiidiga. Teatatud juhud on üldiselt seotud patsientidega, kes võtsid samaaegselt deksametasooni või kes olid varem saanud muud immuunosupresseerivat keemiaravi. Uute või süvenevate neuroloogiliste sümptomite või kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomitega patsiente peab arst korrapäraselt jälgima ja arvestama diferentsiaaldiagnostikas PML-i võimalust. Patsientidele tuleb samuti soovitada rääkida ravist oma partnerile või hooldajale, kes võivad märgata sümptomeid, millest patsiendid ei ole ise teadlikud.

PML-i hindamine peab põhinema neuroloogilisel läbivaatusel, peaju magnetresonantstomograafial ja

liikvorianalüüsil JC-viiruse (JCV) DNA suhtes polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) meetodil või ajubiopsial koos JCV määramisega. JCV suhtes negatiivne PCR ei välista PML-i. Alternatiivse diagnoosi puudumisel on põhjendatud edasine jälgimine ja hindamine.

PML-i kahtluse korral tuleb ravimi edasine manustamine peatada, kuni PML-i diagnoos on välistatud. PML-i kinnitamisel tuleb ravi lenalidomiidiga lõplikult katkestada.

#### Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsiendid

Lenalidomiidi manustamisel osana kombinatsioonravist oli talumatuse (3. või 4. raskusastme kõrvalnähud, tõsised kõrvalnähud, ravi katkestamine) esinemissagedus suurem patsientidel vanuses > 75 aastat, III staadiumi haiguse korral ISS määratluse alusel, ECOG PS  $\geq$  2 või CLcr < 60 ml/min korral. Patsientide võimekust taluda kombinatsioonravi lenalidomiidiga tuleb hoolikalt hinnata, arvestades nende vanust, ISS III staadiumi, ECOG PS  $\geq$  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 hulgemüeloomiga 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. 25 mg varfariini ühekordne 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, ravimi võtmise katkestamise ajal ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõppu, 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 väärarendeid, 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 põhjustanud lenalidomiidi annused kuni 500 mg/kg (ligikaudu 200 kuni 500 korda suurem inimannustest, vastavalt 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 tekkinud väsimust, pearinglust, unisust, peapööritust ja nägemishäireid. Seetõttu tuleb soovitada autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

##### Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom 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 ilmnenuid kõrvaltoimeid, 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 kopsupõletik (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%), kõha (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 hulgemüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ning keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Uuringus SWOG S0777 täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid, mida täheldati sagedamini ( $\geq 5\%$ ) lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis intravenoosse bortesomiibi ja deksametasooniga, võrreldes lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonraviga, olid järgmised:

- hüpotensioon (6,5%), kopsuinfektsioon (5,7%), dehüdratsioon (5,0%)

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, võrreldes lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonraviga, olid väsimus (73,7%), perifeerne neuropaatia (71,8%), trombotsütopeenia (57,6%), kõhukinnisus (56,1%), hüpokaltseemia (50,0%).

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

Tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini ( $\geq 5\%$ ) lenalidomiidi kombinatsioonravi korral väikses 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%), kõha (22,7%), palavik (21,4%) ja lihasspasmid (20,5%).

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga 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 melfalaani, prednisooni ja lenalidomiidiga, millele järgnes 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%).

Hulgemüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

Kahes 3. faasi platseebokontrolliga uuringus said 353 hulgemüeloomiga patsienti kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga ning 351 patsienti kombinatsioonravi platseebo ja deksametasooniga.

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

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

Kõrvaltoimed, mis tekkisid sagedamini lenalidomiidi ja deksametasooniga kui platseebo ja deksametasooniga hulgemüeloomi 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 2. faasi uuringust ja ühest 3. faasi uuringust (vt lõik 5.1). 2. faasi uuringus said kõik 148 patsienti ravi lenalidomiidiga. 3. 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, febriline neutropeenia ja 3. või 4. raskusastme trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed, mis tekkisid sagedamini 3. 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 2. faasi juhuslikustatud 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-protseendine 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.

#### Folikulaarne lümfoom

Lenalidomiidi üldine ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis rituksimabiga patsientidel, kellel on follikulaarset lümfoomi varem ravitud, põhineb 3. faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringust NHL-007 294 patsiendi kohta saadud andmetel. Peale selle on tabelisse 5 lisatud toetavas uuringus NHL-008 esinenud kõrvaltoimete andmed.

Uuringu NHL-007 lenalidomiidi/rituksimabi rühmas võrreldes platseebo/rituksimabi rühmaga kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed (erinevusega vähemalt 1 protsendipunkti võrra) on:

- febriline neutropeenia (2,7%)
- kopsuarteri trombemboolia (2,7%)
- kopsupõletik (2,7%)

Uuringus NHL-007 lenalidomiidi/rituksimabi rühmas võrreldes platseebo/rituksimabi rühmaga kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (esinemissagedus teise rühmaga võrreldes vähemalt 2% suurem) olid neutropeenia (58,2%), kõhulahtisus (30,8%), leukopeenia (28,8%), kõhukinnisus (21,9%), kõha (21,9%) ja väsimus (21,9%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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. Kesketes hulgimüeloomi uuringutes ei kohandatud andmeid ravi pikema kestuse suhtes lenalidomiidi ravirühmades, kus ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni vs. Platseeborühmadega (vt lõik 5.1).

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

Organsüsteemi klass/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed/esinemissagedus
---------------------------------	---------------------------------------	--

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<p><u>Väga sage</u> kopsupõletik<sup>◊,a</sup>, ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeeniline infektsioon, bronhiit<sup>◊</sup>, gripp<sup>◊</sup>, gastroenteriit<sup>◊</sup>, sinusiit, nasofarüngiit, riniit</p> <p><u>Sage</u> infektsioon<sup>◊</sup>, kuseteede infektsioon<sup>◊,*</sup>, alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon<sup>◊</sup></p>	<p><u>Väga sage</u> kopsupõletik<sup>◊,a</sup>, neutropeeniline infektsioon</p> <p><u>Sage</u> sepsis<sup>◊,b</sup>, baktereemia, kopsuinfektsioon<sup>◊</sup>, alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bronhiit<sup>◊</sup>, gripp<sup>◊</sup>, gastroenteriit<sup>◊</sup>, võõtohatis<sup>◊</sup>, infektsioon<sup>◊</sup></p>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	<p><u>Sage</u> müelodüsplastiline sündroom<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia<sup>^,◊</sup>, febrilne neutropeenia<sup>^,◊</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,◊</sup>, aneemia, leukopeenia<sup>◊</sup>, lümfopeenia</p>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia<sup>^,◊</sup>, febrilne neutropeenia<sup>^,◊</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,◊</sup>, aneemia, leukopeenia<sup>◊</sup>, lümfopeenia</p> <p><u>Sage</u> pantsütopeenia<sup>◊</sup></p>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<p><u>Väga sage</u> hüpokaleemia</p>	<p><u>Sage</u> hüpokaleemia, dehüdratsioon</p>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> paresteesia</p> <p><u>Sage</u> perifeerne neuropaatia<sup>c</sup></p>	<p><u>Sage</u> peavalu</p>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<p><u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia<sup>◊,*</sup></p>	<p><u>Sage</u> süvaveeni tromboos<sup>^,◊,d</sup></p>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> köha</p> <p><u>Sage</u> düspnoe<sup>◊</sup>, rinorröa</p>	<p><u>Sage</u> düspnoe<sup>◊</sup></p>
<b>Seedetrakti häired</b>	<p><u>Väga sage</u> kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus</p> <p><u>Sage</u> oksendamine, kõhuvalu ülakõhus</p>	<p><u>Sage</u> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus</p>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<p><u>Väga sage</u> Kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorses näitajates</p>	<p><u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorses näitajates</p>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lööve, nahakuivus</p>	<p><u>Sage</u> lööve, sügelus</p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lihasspasmid</p> <p><u>Sage</u> müalgia, lihaste ja luustiku valu</p>	

<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>
	väsimus, asteenia, palavik	väsimus, asteenia

<sup>1</sup> Tõsised kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

\* Kehtib ainult ravimi tõsiste kõrvaltoimete kohta.

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

<sup>a</sup> Kõrvaltoime üldtermin „kopsupõletik” hõlmab järgmisi eelistermineid: bronhopneumoonia, sagarapneumoonia, *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, 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 hulgemüeloomi kombinatsioonravi kohta

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

**Tabel 2. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes hulgemüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga**

<b>Organsüsteemi klass eelistermin</b>	<b>/Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3...4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> kopsupõletik <sup>0,00</sup> , ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>0</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>0</sup> , nasofarüngiit, farüngiit, bronhiit <sup>0</sup> , riniit  <u>Sage</u> sepsis <sup>0,00</sup> , kopsuinfektsioon <sup>00</sup> , kuseteede infektsioon <sup>00</sup> , sinusiit <sup>0</sup>	<u>Sage</u> kopsupõletik <sup>0,00</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>0</sup> , tselluliit <sup>0</sup> , sepsis <sup>0,00</sup> , kopsuinfektsioon <sup>00</sup> , bronhiit <sup>0</sup> , hingamisteede infektsioon <sup>00</sup> , kuseteede infektsioon <sup>00</sup> , nakkuslik enterokoliit
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Aeg-ajalt</u> basaalrakuline kartsinoom <sup>^,0</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,0,*</sup>	<u>Sage</u> äge müeloidne leukeemia <sup>0</sup> , müelodüsplastiline sündroom <sup>0</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,0,**</sup>  <u>Aeg-ajalt</u> T-rakuline äge leukeemia <sup>0</sup> , basaalrakuline kartsinoom <sup>^,0</sup> , kasvaja lahustussündroom

<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia<sup>^,0,00</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,0,00</sup>, aneemia<sup>◇</sup>, hemorraagiline häire<sup>^</sup>, leukopeenia, lümfopeenia</p> <p><u>Sage</u> febriilne 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>^,0,00</sup>, trombotsütopeenia<sup>^,0,00</sup>, aneemia<sup>◇</sup>, leukopeeniad, lümfopeenia</p> <p><u>Sage</u> febriilne 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> hüpötüreos	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<p><u>Väga sage</u> hüpokaleemia<sup>◇,00</sup>, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, hüpokaltseemia<sup>◇</sup>, hüponatreemia<sup>◇</sup>, dehüdratsioon<sup>00</sup>, söögiisu vähenemine<sup>00</sup>, kehakaalu langus</p> <p><u>Sage</u> hüpomagneseemia, hüperurikeemia, hüperkaleemia<sup>+</sup></p>	<p><u>Sage</u> hüpokaleemia<sup>◇,00</sup>, hüperglükeemia, hüpokaltseemia<sup>◇</sup>, suhkurtõbi<sup>◇</sup>, hüpofosfateemia, hüponatreemia<sup>◇</sup>, hüperurikeemia, podagra, dehüdratsioon<sup>00</sup>, söögiisu vähenemine<sup>00</sup>, 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<sup>00</sup>, paresteesia, pearinglus<sup>00</sup>, treemor, maitsetundlikkuse häire, peavalu</p> <p><u>Sage</u> ataksia, tasakaaluhäired, minestamine<sup>00</sup>, neuralgia, düsesteesia</p>	<p><u>Väga sage</u> perifeersed neuropaatiad<sup>00</sup></p> <p><u>Sage</u> aju-veresoonkonna häire<sup>◇</sup>, pearinglus<sup>00</sup>, süngoop<sup>00</sup>, neuralgia</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 kuulmislangu), tinnitus	

<b>Südame häired</b>	<p><u>Sage</u> kodade virvendus<sup>◊,◊◊</sup>, bradükardia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> arütmia, QT-intervalli pikenemine, 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>Vaskulaarsed häired</b>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud<sup>^</sup>, valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^,◊,◊◊</sup>, hüpotensioon<sup>◊◊</sup></p> <p><u>Sage</u> hüpertensioon, ekhümoos<sup>^</sup></p>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud<sup>^</sup>, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^,◊,◊◊</sup></p> <p><u>Sage</u> vaskuliit, hüpotensioon<sup>◊◊</sup>, hüpertensioon</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> düsnoe<sup>◊,◊◊</sup>, ninaverejooks<sup>^</sup>, köha</p> <p><u>Sage</u> düsfoonia</p>	<p><u>Sage</u> respiratoorne distress<sup>◊</sup>, düspnoe<sup>◊,◊◊</sup>, pleuriidivalu<sup>◊◊</sup>, hüpoksia<sup>◊◊</sup></p>
<b>Seedetrakti häired</b>	<p><u>Väga sage</u> kõhulahtisus<sup>◊,◊◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊◊</sup>, iiveldus, oksendamine<sup>◊◊</sup>, düspepsia, suukuivus, stomatiit</p> <p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks (sealhulgas pärakuveerejooks, hemorroidide veritsemine, peptilise haavandi veritsemine ja igemete veritsemine)<sup>^,◊◊</sup>, düsfaagia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koliit, tüfliit</p>	<p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks<sup>^,◊,◊◊</sup>, peensoole sulgus<sup>◊◊</sup>, kõhulahtisus<sup>◊◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊◊</sup>, iiveldus, oksendamine<sup>◊◊</sup></p>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<p><u>Väga sage</u> alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine</p> <p><u>Sage</u> maksarakkude kahjustus<sup>◊◊</sup>, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides<sup>◊</sup>, hüperbilirubineemia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus<sup>^</sup></p>	<p><u>Sage</u> kolestaas<sup>◊</sup>, hepatotoksilisus, maksarakkude kahjustus<sup>◊◊</sup>,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, 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<sup>◇◇</sup>, sügelus</p> <p><u>Sage</u> nõgestõbi, hüperhidroos, nahakuivus, naha hüperpigmentatsioon, ekseem, erüteem</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega<sup>◇◇</sup>, nahavärvuse muutused, valgusülitundlikkuse reaktsioon</p>	<p><u>Sage</u> lööbed<sup>◇◇</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega<sup>◇◇</sup></p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lihasnõrkus<sup>◇◇</sup>, lihasspasmid, luuvalu<sup>◇</sup>, lihaste, luustiku ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◇,◇◇</sup>), jäsemevalu, müalgia, artralgia<sup>◇</sup></p> <p><u>Sage</u> liigeste turse</p>	<p><u>Sage</u> lihasnõrkus<sup>◇◇</sup>, luuvalu<sup>◇</sup>, lihaste, luustiku ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◇,◇◇</sup>)</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> liigeste turse</p>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<p><u>Väga sage</u> neerupuudulikkus (sealhulgas äge)<sup>◇,◇◇</sup></p> <p><u>Sage</u> hematuria<sup>^</sup>, kusepeetus, kusepidamatus</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> omandatud Fanconi sündroom</p>	<p><u>Aeg-ajalt</u> neerutorukeste nekroos</p>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	<p><u>Sage</u> ereksioonihäire</p>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<p><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)</p> <p><u>Sage</u> valu rindkeres<sup>◇,◇◇</sup>, letargia</p>	<p><u>Väga sage</u> väsimus<sup>◇,◇◇</sup></p> <p><u>Sage</u> perifeerne turse, palavik<sup>◇,◇◇</sup>, asteenia</p>
<b>Uuringud</b>	<p><u>Väga sage</u> aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres</p> <p><u>Sage</u> C-reaktiivse valgu taseme tõus</p>	
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	<p><u>Sage</u> kukkumine, põrutus<sup>^</sup></p>	

◇◇ Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel kliinilistes uuringutes tõsised kõrvaltoimed lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga.

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

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

+ Kehtib ainult tõsiste kõrvaltoimete kohta

\* Lamerakulisest nahavähist teatati kliinilistes uuringutes varem ravitud müeloomiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega

\*\* Lamerakulisest nahavähist teatati 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#**

Organsüsteemi klass/ eelistemin	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> , leukopeenia	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , neutropeenia <sup>^,◊</sup> , leukopeenia <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^,◊</sup>
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> hüpotüreos	
<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> pööratud tunne, 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 laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates
<b>Naha ja nahaaluskoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed, nahakuivus, sügelus	<u>Sage</u> lööbed, sügelus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, lihaste ja luustiku 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, farüüngiit, 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 kõrvalnähtudena.

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

Ravimi omaduste kokkuvõttesse lisamiseks kasutatud algoritm: kõik 3. faasi uuringu algoritmiga arvesse võetud kõrvaltoimed on lisatud EL-i ravimi omaduste kokkuvõttesse. Nende kõrvaltoimete esinemissagedust kontrolliti täiendavalt 2. faasi uuringu algoritmiga ja kui nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli 2. faasi uuringus suurem kui 3. faasi uuringus, lisati kõrvaltoime EL-i ravimi omaduste kokkuvõttesse 2. faasi uuringus tekkinud sagedusega.

#Müelodüsplastiliste sündroomide puhul kasutatud algoritm:

- Müelodüsplastiliste sündroomide 3. faasi uuring (topeltpime ohutuspopulatsioon, lenalidomiidi 5/10 mg ja platseebo vahel algse annustamiskemiga tekkinud erinevus vähemalt 2 uuringus osalejal)

- o Kõik raviga seotud kõrvalnähtud  $\geq 5,0\%$  uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 2% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel.
- o Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähtud 1,0% uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 1,0% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel.
- o Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähtud 1,0% uuringus osalejatest lenalidomiidi puhul ja osakaalude vähemalt 1,0% erinevus lenalidomiidi ja platseebo vahel.

- Müelodüsplastiliste sündroomide 2. faasi uuring

- o Kõik raviga seotud kõrvalnähtud  $\geq 5,0\%$  lenalidomiidiga ravitud uuritavatest.
- o Kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvalnähtud 1,0% lenalidomiidiga ravitud uuritavatest.
- o Kõik raviga seotud tõsised kõrvalnähtud 1,0% lenalidomiidiga ravitud uuritavatest.

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

<b>Organsüsteemi klass/ 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 (sealhulgas 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> , leukopeenia <sup>◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> febrilne neutropeenia <sup>^,◊</sup>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^</sup> , neutropeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> febrilne neutropeenia <sup>^,◊</sup> , leukopeenia <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> düsnoe <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> düsnoe <sup>◊</sup>
<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>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik</b> <b>kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3...4. raskusastme</b> <b>kõrvaltoimed /</b> <b>esinemissagedus</b>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed (sh allergiline dermatiit), sügelus  <u>Sage</u> õine higistamine, nahakuivus	<u>Sage</u> lööbed
<b>Lihaste, luustiku 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> palavik <sup>◊</sup> , asteenia <sup>◊</sup> , väsimus
	<u>Sage</u> külmavärinad	

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

Kokkuvõtlik tabel follikulaarse lümfoomi kombinatsioonravi kohta

Järgmine tabel on koostatud põhiuuringutest (NHL-007 ja NHL-008) kogutud andmete põhjal lenalidomiidi kasutamise kohta kombinatsioonis rituksimabiga follikulaarse lümfoomiga patsientidel.

**Tabel 5. Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes follikulaarse lümfoomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsiooniga**

<b>Organsüsteemi eelistermin</b>	<b>klass/Kõik kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>	<b>3...4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väge sage</u> ülemiste hingamisteede infektsioon  <u>Sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , gripp, bronhiit, sinusiit, kuseteede infektsioon	<u>Sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , sepsis <sup>◊</sup> , kopsuinfektsioon, bronhiit, gastroenteriit, sinusiit, kuseteede infektsioon, tselluliit <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Väga sage</u> kasvaja ägenemisreaktsioon <sup>^</sup>  <u>Sage</u> lamerakuline nahavähk <sup>◊</sup> , <sup>^</sup> , <sup>+</sup>	<u>Sage</u> basaalrakuline kartsinoom <sup>^</sup> , <sup>◊</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^</sup> , <sup>◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^</sup> , leukopeenia <sup>**</sup> , lümfopeenia <sup>***</sup>	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^</sup> , <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> aneemia <sup>◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^</sup> , febriline neutropeenia <sup>◊</sup> , pantsütopeenia, leukopeenia <sup>**</sup> , lümfopeenia <sup>***</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine, hüpokaleemia  <u>Sage</u> hüpofosfateemia, dehüdratsioon <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> dehüdratsioon, hüperkaltseemia <sup>◊</sup> , hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<u>Sage</u> depressioon, unetus	

<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> peavalu, pearinglus  <u>Sage</u> perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia	<u>Sage</u> sünkoop
<b>Südame häired</b>	<u>Aeg-ajalt</u> arütmia <sup>◇</sup>	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> hüpotensioon	<u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia <sup>^,◇</sup> , hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> düsnoe <sup>◇</sup> , köha  <u>Sage</u> orofarüngeaalne valu, düsfoonia	<u>Sage</u> düsnoe <sup>◇</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhuvalu <sup>◇</sup> , kõhulahtisus, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia  <u>Sage</u> valu ülakõhus, stomatiit, suukuivus	<u>Sage</u> kõhuvalu <sup>◇</sup> , kõhulahtisus, kõhukinnisus, stomatiit
<b>Naha ja nahaaluskoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööve*, sügelus  <u>Sage</u> nahakuivus, öine higistamine, erüteem	<u>Sage</u> lööve*, sügelus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, seljavalu, artralgia  <u>Sage</u> jäsemevalu, lihasnõrkus, lihas-skeleti valu, müalgia, kaelavalu	<u>Sage</u> lihasnõrkus, kaelavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		<u>Sage</u> äge neerukahjustus <sup>◇</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> palavik, väsimus, asteenia, perifeerne turse  <u>Sage</u> halb enesetunne, külmavärinad	<u>Sage</u> väsimus, asteenia
<b>Uuringud</b>	<u>Väga sage</u> alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine  <u>Sage</u> kehakaalu langus, vere bilirubiinisalduse tõus	

<sup>^</sup>vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“ Follikulaarse lümfoomi puhul kasutatud algoritm:

Kontrolliga 3. faasi uuring:

- NHL-007 kõrvaltoimed – kõik raviga seotud kõrvalnähud  $\geq 5,0\%$ -l uuringus osalejatest lenalidomiidi/rituksimabi rühmas ja esinemissagedus vähemalt  $2,0\%$  suurem lenalidomiidi rühmas võrreldes kontrollrühmaga (ohutuslane populatsioon)
- NHL-007 3./4. astme kõrvaltoimed – kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimed vähemalt  $1,0\%$ -l uuringus osalejatest lenalidomiidi/rituksimabi rühmas ja esinemissagedus vähemalt  $1,0\%$  suurem lenalidomiidi rühmas võrreldes kontrollrühmaga (ohutuslane populatsioon).
- NHL-007 tõsised kõrvaltoimed – kõik raviga seotud tõsised kõrvaltoimed vähemalt  $1,0\%$ -l uuringus osalejatest lenalidomiidi/rituksimabi rühmas ja esinemissagedus vähemalt  $1,0\%$  suurem lenalidomiidi rühmas võrreldes

kontrollrühmaga (ohutusallane populatsioon).

3. faasi ühe rühmaga uuring FL:

- NHL-008 kõrvaltoimed – kõik raviga seotud kõrvalnähtude  $\geq 5,0\%$ -l uuringus osalejatest
- NHL-008 3./4. astme kõrvaltoimed – kõik raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimed  $\geq 1,0\%$ -l uuringus osalejatest
- NHL-008 tõsised kõrvaltoimed – kõik raviga seotud tõsised kõrvaltoimed  $\geq 1,0\%$ -l uuringus osalejatest

◇Follikulaarse lümfoomi kliinilistes uuringutes esinenud tõsised kõrvaltoimed

+ Kohaldatav ainult tõsiste kõrvaltoimete suhtes

\*Lööve hõlmab löövet ja makulopapulaarset löövet

\*\*Leukopeenia hõlmab leukopeeniat ja vere valgeliiblede arvu vähenemist

\*\*\*Lümfopenia hõlmab lümfopeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist

### Kokkuvõtlik tabel turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta

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

**Tabel 6. 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> 'i ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine	<u>Teadmata</u> Viirusinfektsioonid, k.a <i>herpes zoster</i> 'i ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)</b>		<u>Harv</u> kasvaja lahustussündroom
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Teadmata</u> Omandatud hemofiilia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	<u>Harv</u> anafülaktiline reaktsioon <sup>^</sup>  <u>Teadmata</u> Siirdatud soliidorgani äratõuge	<u>Harv</u> anafülaktiline reaktsioon <sup>^</sup>
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> hüpertüreoos	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Aeg-ajalt</u> pulmonaalne hüpertensioon	<u>Harv</u> pulmonaalne hüpertensioon  <u>Teadmata</u> interstitsiaalne pneumoniit
<b>Seedetrakti häired</b>		<u>Teadmata</u> pankreatiit, seedetrakti perforatsioon (sealhulgas divertikulaarne, soole ja jämesoole perforatsioon) <sup>^</sup>
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus <sup>^</sup> , toksiline hepatiit <sup>^</sup> , tsütolüütiline hepatiit <sup>^</sup> , kolestaatiline hepatiit <sup>^</sup> , tsütolüütilise/kolestaatilise hepatiidi segavorm <sup>^</sup>	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus <sup>^</sup> , toksiline hepatiit <sup>^</sup>

<b>Naha ja nahaaluskoekahjustused</b>		<u>Aeg-ajalt</u> Angioödeem  <u>Harv</u> Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>^</sup> , toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>^</sup>  <u>Teadmata</u> leukotsütoklastiline vaskuliit, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega <sup>^</sup>
---------------------------------------	--	---

<sup>^</sup>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 väärendeid, nagu kirjeldatud talidomiidiga (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal on lenalidomiid inimestele eeldatavasti teratogeenne.

#### Neutropeenia ja trombotsütopeenia

##### Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom: 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 febrilsest 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 säilitusravi rühmas (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 hulгимüeloom patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud ning keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Uuringus SWOG S0777 täheldati 4. astme neutropeenia RVd rühmas vähem kui Rd võrdlusravi rühmas (2,7% vs 5,9%). 4. astme febrilsest neutropeeniast teatati RVd rühmas ja Rd rühmas sama esinemissagedusega (0,0% vs 0,4%).

3. või 4. astme trombotsütopeeniat täheldati RVd rühmas sagedamini kui Rd võrdlusrühmas (17,2 % vs 9,4%).

##### Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom: patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja kes said kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi ja 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% MPT-rühmaga).

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga on seotud 3. ja 4. astme trombotsütopeenia madalama tekkesagedusega (8,1% Rd- ja Rd18-rühmas) võrreldes MPT-rühmaga (11.1%).

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom: patsiendid, kes ei sobinud siirdamiseks ja keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

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

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

Hulгимüeloom: patsiendid, keda on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulгимüeloomiga patsientidel on seotud 3. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (5,1% lenalidomiidi/ deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,6% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidest). 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode esines harva (0,6% lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,0% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidest).

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulгимüeloomiga 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 3. 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 3. 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 2. faasi uuringus). 3. või 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode täheldati 6,0% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 2,4% kontrollrühma patsientidel.

Folikulaarse lümfoomiga patsiendid

Lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsioonravi kasutamist follikulaarse lümfoomiga patsientidel seostatakse 3. või 4. astme neutropeenia suurema esinemissagedusega (50,7% lenalidomiidi/rituksimabiga ravitud patsientidel võrreldes 12,2%-ga platseebo/rituksimabiga ravitud patsientidel). Kõik 3. või 4. astme neutropeenia juhud olid annustamise katkestamisel, annuse vähendamisel ja/või toetava ravi andmisel kasvufaktoritega pöörduvad. Peale selle täheldati harva febrilset neutropeeniat (2,7% lenalidomiidi/rituksimabiga ravitud patsientidel võrreldes 0,7%-ga platseebo/rituksimabiga ravitud patsientidel).

Lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsioonravi kasutamist seostatakse ka 3. või 4. astme trombotsütopeenia suurema esinemissagedusega (1,4% lenalidomiidi/rituksimabiga ravitud patsientidel võrreldes 0%-ga platseebo/rituksimabiga ravitud patsientidel).

### Venoosne trombemboolia

Lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga hulgimüeloomiga patsientidel ja vähemal määral lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga või lenalidomiidi hulgimüeloomi, 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 (ninvajerejooks), seedetrakti häired (igemete veritsemine, hemorroidide veritsemine, pära- ja pärakuverejooks), neerude ja kuseteede häired (hematuuria), vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused (nahakontusioon) ning vaskulaarsed häired (ekhümoos).

### Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Lenalidomiidiga seoses on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS-sündroom). Kirjanduses on teatatud lenalidomiidi ja talidomiidi vahelisest ristreaktsioonist. Patsiente, kellel on varem tekkinud raske lööve seoses talidomiidiga, ei tohi lenalidomiidiga ravida. (vt lõik 4.4).

### Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

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

### Äge müeloidne leukeemia

#### Hulgimüeloom

Ägeda müeloidse leukeemia juhtumeid on kliinilistes uuringutes täheldatud esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga 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 hulgimüeloomiga patsientidel, kes said lenalidomiidi kombinatsioonis deksametasooniga, võrreldes talidomiidi kasutamise kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga.

### Müelodüsplastilised sündroomid

Vereülekannetest sõltuval 5q deletsiooniga patsientidel seostatakse ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise riski ravieelsete 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 karüotüübiga 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%).

### Maksa häired

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (teadmata sagedusega): äge maksapuudulikkus ja kolestaas (mõlemad võivad lõppeda surmaga), toksiline hepatiit, tsütolüütiline

hepatiit, tsütolüütilise/kolestaatilise hepatiidi segavorm.

#### Rabdomüolüüs

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

#### Kilpnäärmehäired

Teatatud on hüpötüreoosi ja hüpertüreoosi 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).

Uuringus NHL-007 esines kasvaja ägenemissündroomi lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 19/146 (13,0%) patsiendil võrreldes 1/148 (0,7%) patsiendiga platseebo/rituksimabi rühmas. Enamik kasvaja ägenemissündroomi juhte (19-st 18) lenalidomiidi/rituksimabi rühmas tekkis kahe esimese ravitsükli ajal. Ühel follikulaarse lümfoomiga patsiendil lenalidomiidi/rituksimabi rühmas tekkis 3. astme kasvaja ägenemissündroom võrreldes selle nähu puudumisega platseebo/rituksimabi rühma patsientidel. Uuringus NHL-008 tekkis kasvaja ägenemissündroom 7/177 (4,0%) follikulaarse lümfoomiga patsiendil (3 juhul oli see 1. raskusastmega ja 4 juhul 2. raskusastmega); 1 juhtu loeti tõsiseks. Uuringus NHL-007 tekkis kasvaja lahustussündroom lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 2 follikulaarse lümfoomiga patsiendil (1,4%) ja platseebo/rituksimabi rühmas mitte ühelgi follikulaarse lümfoomiga patsiendil; kummalgi patsiendil ei olnud see 3. ega 4. raskusastmega. Uuringus NHL-008 tekkis kasvaja lahustussündroom 1 follikulaarse lümfoomiga patsiendil (0,6%). Seda ühte juhtu loeti tõsiseks 3. astme kõrvaltoimeks. Uuringus NHL-007 ei pidanud ükski patsient kasvaja ägenemissündroomi või kasvaja lahustussündroomi tõttu ravi lenalidomiidi/rituksimabiga lõpetama.

#### Seedetrakti häired

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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

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). Vereloomerakkudes kaasab lenalidomiidi seondumine tserebloniga substraatvalke, lümfoidseid transkriptsioonifaktoreid Aiolos ja Ikaros, põhjustades nende ubikvitiniseerimise ja järgneva lagundamise, mille tulemuseks on otsene tsütotoksiline ja immunomoduleeriv toime.

Lenalidomiid pärssib täpsemalt teatud hematopoeetiliste kasvajakude (k.a hulгимüeloomi plasmavähirakud, follikulaarse lümfoomi kasvajakud ja 5. kromosoomi deletsiooniga rakud) proliferatsiooni ja suurendab nende apoptoosi, suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud) vahendatud immuunsust ja NK-, T- ja NKT-rakkude arvu. 5q deletsioonist tingitud müelodüsplastiliste sündroomide puhul pärssis lenalidomiid selektiivselt ebanormaalset kloonu, suurendades 5q deletsiooniga rakkude apoptoosi.

Lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsioon suurendab follikulaarse lümfoomi rakkudes antiikehast sõltuvat rakkude tsütotoksilisust ja otsest kasvaja apoptoosi.

Lenalidomiidi toimemehhanism hõlmab ka muid toimeid, nagu antiangiogeenne ja erütropoeesi stimuleeriv toime. Lenalidomiid pärssib angiogeneesi, blokeerides endoteelirakkude migratsiooni ja adhesiooni ning mikroveresoonte formeerumist, võimendab lootehemoglobiini tootmist CD34+ vereloome tüvirakkudes ning pärssib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF- $\alpha$  ja IL-6) tootmist monotsüütides.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kuues 3. faasi uuringus esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kahes 3. faasi uuringus ägenenud refraktoorse hulгимüeloomiga patsientidel, ühes 3. faasi uuringus ja ühes 2. faasi uuringus müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel ja ühes 2. faasi uuringus mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ning ühes 3. faasi ja ühes 3b faasi uuringus indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel, mida kirjeldatakse järgnevalt.

### Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom

#### Säilitusravi lenalidomiidiga patsientidel, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes 3. 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 hulгимüeloom, 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 tsüklite 1...28. päeval (mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel kuni 15 mg 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 pimemetood 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 ravivastusega patsientide alarühmas.

Uuringu tulemused, andmete kogumise lõppkuupäevaga 1. veebruar 2016, on esitatud tabelis 7.

**Tabel 7. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	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<sup>e</sup></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>Järelkontroll</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 = mitte hinnatav; OS = üldine elulemus; PFS = progresseerumiseta elulemus.

a Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

b Mediaani 95% usaldusintervall.

c Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmadega seotud riske.

d p-väärtus põhineb ravirühmade Kaplan-Meieri kõveral avalduvate erinevuste kihitamata logaritmilisel astaktestil.

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

f Kõikide elusolevate uuringus osalejate mediaanne järelkontroll pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist.

**Andmekogumise 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 annuseni 15 mg 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 hinnatud 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 (jälgimisperiood 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 (jälgimisperiood 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 bortesomiibi ja deksametasooniga patsientidel, kellele tüvirakkude siirdamine ei ole näidustatud

Uuringus SWOG S0777 hinnati bortesomiibi lisamist lenalidomiidist ja deksametasoonist koosnevale algsele ravile, millele järgnes Rd ravi kuni haiguse progresseerumiseni varem ravimata hulgimüeloomiga patsientidel, kellele siirdamine ei olnud näidustatud või kellele oli siirdamine näidustatud, kuid ei olnud kavas kohe teha tüvirakkude siirdamist.

Lenalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooni (Rvd) rühma patsientidele manustati korduvate 21-päevaste tsükklitena lenalidomiidi 25 mg ööpäevas suu kaudu 1...14. päeval, bortesomiibi intravenoosselt 1,3 mg/m<sup>2</sup> 1., 4., 8. ja 11. päeval ning deksametasooni 20 mg ööpäevas suu kaudu 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval kuni kaheksa 21-päevast tsükli (24 nädalat). Lenalidomiidi ja deksametasooni (Rd) rühmale manustati korduvate 28-päevaste tsükklitena lenalidomiidi 25 mg ööpäevas suu kaudu 1...21. päeval ja deksametasooni 40 mg ööpäevas suu kaudu 1., 8., 15. ja 22. päeval kuni kuus 28-päevast tsükli (24 nädalat). Mõlema rühma patsiendid jätkasid Rd ravi: korduvate 28-päevaste tsükklitena: lenalidomiid 25 mg ööpäevas suu kaudu 1...21. päeval ja deksametasoon 40 mg ööpäevas suu kaudu 1., 8., 15. ja 22. päeval. Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus. Uuringusse kaasati kokku 523 patsienti, kellest 263 patsienti juhuslikustati Rvd rühma ja 260 patsienti juhuslikustati Rd rühma. Patsientide demograafilised ja haigusega seotud ravieelsed iseärasused olid rühmade vahel hästi tasakaalus.

Tulemused progresseerumisvaba elulemuse osas näitasid ravivastuse sõltumatu hindamiskomitee hinnangul esmase analüüsi ajal andmekogumise lõppkuupäevaga 5. november 2015 (50,6 kuud järelkontrolli) haiguse progresseerumise või surma riski 24% vähenemist Rvd kasuks (riskitiheduste suhe 0,76; 95% usaldusvahemik 0,61; 0,94;  $p = 0,010$ ). Mediaanne üldine progresseerumisvaba elulemus oli Rvd rühmas 42,5 kuud (95% usaldusvahemik 34,0; 54,8) võrreldes 29,9 kuuga (95% usaldusvahemik 25,6; 38,2) Rd rühmas. Paremust täheldati olenemata sobivusest tüvirakkude siirdamiseks.

Uuringu tulemused andmekogumise lõppkuupäevaga 1. detsember 2016, mil kõigi elus olnud uuritavate järelkontrolli mediaanne kestus oli 69,0 kuud, on esitatud tabelis 8. Täheldati Rvd paremust olenemata sobivusest tüvirakkude siirdamiseks.

**Tabel 8. Üldiste efektiivsuse andmete kokkuvõte**

	Esmane ravi	
	RVd (3-nädalased tsüklid x 8)  (N = 263)	Rd (4-nädalased tsüklid x 6)  (N = 260)
<b>Progresseerumisvaba elulemus ravivastuse sõltumatu hindamiskomitee hinnangul (kuudes)</b>		
Mediaanne <sup>a</sup> progresseerumisvaba elulemus, kuudes (95% usaldusvahemik) <sup>b</sup>	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
<b>Üldine elulemus (kuudes)</b>		
Mediaanne <sup>a</sup> üldine elulemus, kuudes (95% usaldusvahemik) <sup>b</sup>	89,1 (76,1; mittehinnatav)	67,2 (58,4; 90,8)
Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
<b>Ravivastus – n (%)</b>		
Üldine ravivastus: täielik ravivastus, väga hea osaline ravivastus või osaline ravivastus	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ väga hea osaline ravivastus	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Järelkontroll (kuudes)</b>		
Mediaane <sup>a</sup> (min, max): kõik patsiendid	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = usaldusvahemik; HR = riskitiheduste suhe; max = maksimaalne; min = minimaalne; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus;

PFS = progresseerumisvaba elulemus

a Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

b Mediaanse aja kahepoolne 95% usaldusvahemik.

c Coxi kihitamata võrdeliste riskide mudeli põhjal, milles võrreldi ravirühmadega (RVd:Rd) seotud riskifunktsioone.

d p-väärtus põhineb stratifitseerimata logaritmilisel astaktestil.

e Mediaanne järelkontrolli kestus arvatati alates juhulikustamise kuupäevast.

Andmekogumise lõppkuupäev = 1. det. 2016.

Uuendatud tulemused üldise elulemuse osas, andmekogumise lõppkuupäevaga 1. mai 2018 (elusolevate uuritavate mediaanne järelkontroll 84,2 kuud), näitavad jätkuvalt üldise elulemuse osas RVd rühma eelist: riskitiheduste suhe, HR = 0,73 (95% usaldusvahemik 0,57; 0,94; p = 0,014). Elusolevate uuritavate määr pärast 7 aastat oli RVd rühmas 54,7% ja Rd rühmas 44,7%.

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

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati 3. faasi mitmekeskuselises, juhulikustatud, avatud 3 rühmaga uuringus (MM-020) vähemalt 65-aastastel või vanematel patsientidel või patsientidel vanuses kuni 65 aastat, 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 kaugelarenenud 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 9.

**Tabel 9. 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 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)
Riskitiheduse suhe (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>			
OS mediaanne 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		
<b>Järelkontroll (kuud)</b>			
Mediaanf (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, 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 ≤ 18 tsükli; SE = standardviga; T = talidomiid; VGPR = väga hea osaline ravivastus; vs = versus.

a Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

b Mediaani 95% usaldusintervall.

c Cox võrdeliste riskide mudeli põhjal, millega võrreldakse ravirühmadega seotud riske.

d p-väärtus põhineb ravirühmade Kaplan-Meieri kõveral avalduvate erinevuste kihitamata logaritmilisel astaktestil.

e Uurimuslik tulemusnäitaja (PFS2)



f Mediaanid on ühemõõtmelised statistilised andmed, tsenseerimisega kohandamata.

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

h Andmekogumise lõppkuupäev: 24. mai 2013.

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

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati 3. faasi mitmekeskuselises, juhuslikustatud, topeltplimemethodil 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 järgneva säilitusraviga lenalidomiidiga või ilma kuni haiguse progresseerumiseni ning kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga maksimaalselt 9 tsüklit. Patsiendid jagati juhuvalikuna 3 ravirühma suhtega 1:1:1. Patsiendid kihitati juhuvaliku käigus vanuse ( $\square$  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 tsüklit või ei suutnud 9 tsüklit 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 andmekogumise lõppkuupäevani aprill 2013, kui kõikide elusolevate uuritavate mediaanne järelkontrolli aeg oli 62,4 kuud, on esitatud tabelis 10.

**Tabel 10. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	<b>MPR+R</b> (N = 152)	<b>MPR+p</b> (N = 153)	<b>MPp+p</b> (N = 154)
<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>b</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)
HR (95% CI); p-väärtus			
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		
Järeldkontroll (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>			
Mediaana (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>□</sup> PFS2 (uurimuslik tulemusnäitaja) määratleti kõikide juhuslikustatud patsientide (ravikavatslik populatsioon) puhul ajana juhuslikustamisest kuni 3. valiku müeloomiravi (AMT) alustamiseni või surmani

### *Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi näidustust toetavad uuringud*

Avatud, juhuslikustatud, mitmekeskuseline 3. faasi uuring (ECOG E4A03) hõlmas 445 patsienti, kellel oli esmaselt diagnoositud hulgimüeloom; 222 patsienti jagati juhuvalikuna lenalidomiidi/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/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/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/ väikeses annuses deksametasooni üldise elulemuse kasu erinevus vähenema.

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

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes 3. faasi mitmekeskuselises, juhuslikustatud, 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 65-aastased või vanemad 45,6%. Uuringutes MM-009 ja MM-010 hinnatud 704 patsiendist olid 65-aastased või vanemad 44,6%.

Mõlemas uuringus võtsid lenalidomiidi/deksametasoonigrupi (len/dex) patsiendid iga 28-päevase ravitsükli vältel 25 mg lenalidomiidi suukaudselt üks kord ööpäevas 1. kuni 21. päeval ja sarnase platseebokapsli üks kord ööpäevas 22. kuni 28. päeval. Platseebo/deksametasoonigrupis (platseebo/dex) võtsid patsiendid igal 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/platseebo grupis. Nende analüüside tulemused viisid hiljem mõlema uuringu lahtipitserimisele, et võimaldada platseebo/deksametasoonigrupi patsientidele ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga.

Tehti pikendatud jälgimisperioodi efektiivsuse analüüs, milles jälgimisperioodi mediaan oli 130,7 nädalat. Tabelis 11 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/deksametasoonigrupi, 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 11. Efektiivsusanalüüsi tulemuste kokkuvõte pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks – uuringute MM-009 ja MM-010 koondandmed (vastavalt andmekogumise lõppkuupäevadega 23. juuli 2008 ja 2. märts 2008)**

Tulemus	len/dex (n=353)	platseebo/dex (n=351)	Riskitiheduste suhe (95% CI), p-väärtus <sup>a</sup>
Aeg sündmuseni			
Aeg progresseerumiseni; mediaan (95% CI), nädalad	60,1 (44,3; 73,1)	20,1 (17,7; 20,3)	0,350 (0,287; 0,426), $p < 0,001$
Progresseerumisvaba elulemus; mediaan (95% CI), nädalad	48,1 (36,4; 62,1)	20,0 (16,1; 20,1)	0,393 (0,326; 0,473), $p < 0,001$
Üldine elulemus; mediaan (95% CI), nädalad 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), $p = 0,045$

Ravivastuse määr			Šansside suhe (95% CI), p-väärtus <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> Kahesuunaline logaritmiline astaktest ravirühmade elulemusaja kõverate võrdlemiseks

<sup>b</sup> 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: 3. faasi mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, 2 ravirühmaga (lenalidomiidi kaks suukaudset annust: 10 mg ja 5 mg *versus* platseebo) uuringus (MDS-004) ja 2. 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 juhuslikustati võrdse suurusega rühmadesse, kellele manustati lenalidomiidi 10 mg või 5 mg või platseebot, seisnes esmane efektiivsuse analüüs vereülekannetest 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 retsiidivi 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 (annuse 5 mg suurendamine annuseks 10 mg).

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 12. 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) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Sõltumatus vereülekannetest (≥ 56 päeva) #	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

# Seotud Hgb-taseme tõusuga ≥ 1 g/dl

∞ Saavutamata (st 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%) sõltumatuserütrotsüütide transfusioonist.

Lenalidomiidi 10 mg ravirühmas oli mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest 4,6 nädalat. Vereülekannetest sõltumatuseni 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% uuringu 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 sõltumatuseni vereülekannetest (> 182 päeva). Mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest oli 4,1 nädalat. Vereülekannetest sõltumatuseni 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

2. faasi mitmekeskuselises juhulikustatud 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 juhulikustati suhtega 2:1 lenalidomiidi või kontrollrühma. Uurija valikravi valiti enne juhulikustamist 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 13. Kokkuvõtte 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> (nädalad)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Järjestikune HR [95% CI]<sup>e</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
<b>Järjestikune logaritmiline astaktest, p-väärtus<sup>e</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)d [5,02; 19,37]
<b>p-väärtus<sup>e</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>e</sup></b>	0,043	
<b>Ravivastuse kestuse mediaana [95% CI] (nädalad)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
<b>Üldine elulemus</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 = ravikavatus; 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.

a Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

b Määr arvutati 95% usaldusvahemikuna mediaanest elulemusajast.

c Keskmine ja mediaan on ühemõõtmelised statistilised andmed, tsenseerimisega kohandamata.

d 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).

e 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 toimimise 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 surmajuhude üldine sagedus 20 nädala jooksul selgelt suurem lenalidomiidirühmas 22/170 (13%) kui kontrollrühmas 6/84 (7%). Rohke kasvajakoe patsientidel olid vastavad näitajad 16/81 (20%) ja 2/28 (7%) (vt lõik 4.4).

### Follikulaarne lümfoom

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

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis rituksimabiga võrreldes rituksimabi kasutamisega koos platseeboga hinnati retsiveerunud/refraktoorse indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas follikulaarse lümfoomiga patsientidel 3. faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Kokku 358 patsienti, kes olid vähemalt 18 aasta vanused ja kellel oli uurija või kohaliku patoloogi hinnangul histoloogiliselt kinnitatud marginaalstooni lümfoom või 1., 2. või 3a astme follikulaarne lümfoom (CD20+ vooltsütomeetria või histokeemilise analüüsiga), randomiseeriti suhtega 1:1.

Uuringus osalejaid oli varem ravitud vähemalt ühe süsteemse keemiaravi, immuunravi või kemoimmuunraviga.

Lenalidomiidi manustati korduvate 28-päevaste tsüklike esimese 21 päeva jooksul suu kaudu 20 mg üks kord ööpäevas 12 tsükli jooksul või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Rituksimabi annus oli 1. tsükli (1., 8., 15. ja 22. päeval) 375 mg/m<sup>2</sup> üks kord nädalas ja 2. kuni 5. tsükli iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Kõik rituksimabi annused arvutati patsiendi keha pindala põhjal, kasutades patsiendi tegelikku kehakaalu.

Demograafilised ja haigusega seotud näitajad algtasemel olid 2 ravirühmas sarnased.

Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda lenalidomiidi efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis rituksimabiga võrreldes rituksimabi kasutamisega koos platseeboga uuringus osalejatel, kellel oli retsidiveerunud/refraktoorne 1., 2. või 3a astme follikulaarne lümfoom või marginaaltooni lümfoom. Efektiivsuse kindlaksmääramisel oli esmaseks tulemusnäitajaks progresseerumisvaba elulemus, mida sõltumatu hindamiskomitee hindas 2007. aasta rahvusvahelise töörühma (*International Working Group, IWG*) kriteeriumite põhjal, kuid ilma positronemissioontomograafiata (PET).

Selle uuringu teisesteks eesmärkideks oli võrrelda lenalidomiidi ohutust kasutamisel kombinatsioonis rituksimabiga võrreldes rituksimabi kasutamisega koos platseeboga. Samuti võrrelda rituksimabi ja lenalidomiidi kombinatsiooni efektiivsust rituksimabi koos platseeboga kasutamise efektiivsusega, kasutades järgmisi teisi efektiivsuse parameetreid: ravivastuse üldine esinemissagedus (*overall response rate, ORR*), täieliku ravivastuse (*complete response, CR*) esinemissagedus ja ravivastuse kestus (*duration of response, DoR*) IWG 2007 järgi ilma PET-ita ning üldine elulemus (*overall survival, OS*).

Üldises populatsioonis, sealhulgas follikulaarse lümfoomi ja marginaaltooniga lümfoomiga patsientidel saadud tulemused näitasid, et mediaanse järelkontrolli kestusega 28,3°kuud saavutati uuringu esmane tulemusnäitaja, progresseerumisvaba elulemus, riskitiheduste suhtega (HR) (95% usaldusvahemik 0,45 (0,33; 0,61) p-väärtus < 0,0001. Efektiivsusega seotud tulemused follikulaarse lümfoomiga populatsioonil on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14. Follikulaarse lümfoomi efektiivsuseandmete kokkuvõte – uuring CC-5013-NHL-007**

	Follikulaarne lümfoom (N = 295)	
	Lenalidomiid ja rituksimab (N = 147)	Platseebo ja rituksimab (N = 148)
<b>Progresseerumisvaba elulemus (PSF) (EMA tsenseerimisreeglid)</b>		
Mediaanne progresseerumisvaba elulemus <sup>a</sup> (95% usaldusvahemik) (kuudes)	39,4 (25,1; mittehinnatav)	13,8 (11,2; 16,0)
Riskitiheduste suhe [95% usaldusvahemik]	0,40 (0,29; 0,55) <sup>b</sup>	
p-väärtus	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Objektiivne ravivastus<sup>d</sup> (täielik ravivastus + osaline ravivastus), n (%)</b> (sõltumatu hindamiskomisjon, 2007 IWG ravivastuse kriteeriumid) 95% usaldusvahemik <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
<b>Täielik ravivastus<sup>d</sup>, n (%)</b> (sõltumatu hindamiskomisjon, 2007 IWG ravivastuse kriteeriumid) 95% usaldusvahemik <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
<b>Ravivastuse kestus<sup>d</sup> (mediaan) (kuudes)</b> 95% usaldusvahemik <sup>a</sup>	36,6 (24,9; mittehinnatav)	15,5 (11,2; 25,0)
<b>Üldine elulemus<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
Üldise elulemuse esinemissagedus 2 aasta täitumisel, %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)

Riskisuhe [95% usaldusvahemik]	0,45 (0,22, 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Järelkontroll</b>		
Järelkontrolli kestuse mediaan (min, max) (kuudes)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

<sup>a</sup> Hinnanguline mediaan Kaplan-Meieri analüüsi põhjal

<sup>b</sup> Riskisuhet ja selle usaldusvahemikku hinnati stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.

<sup>c</sup> p-väärtus logaritmilise astaktesti järgi

<sup>d</sup> Teiseid ja uurimuslikke tulemusnäitajaid ei ole  $\alpha$ -tasandil kontrollitud

<sup>e</sup> Mediaanse järelkontrolli ajal, milles kestus oli 28,6 kuud, esines R2 -rühmas 11 surmajuhtumit ja kontrollrühmas 24 surmajuhtumit.

<sup>f</sup> Täpne usaldusvahemik binomiaalseks jaotuseks.

### Follikulaarne lümfoom rituksimabi suhtes refraktoorsesel patsientidel

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

Algsesse raviperioodi, milles manustati 12 tsüklit lenalidomiidi koos rituksimabiga, kaasati kokku 232 uuringus osalejat, kes olid vähemalt 18-aastased ja kellel oli uurija või kohaliku patoloogi hinnangul histoloogiliselt kinnitatud follikulaarne lümfoom (1., 2., 3a aste või marginaalstooni lümfoom). Uuringus osalejad, kellel saavutati induktsioonravi lõpuks täielik ravivastus / täielik kinnitamata ravivastus, osaline ravivastus või stabiilne haigus, randomiseeriti säilitusravi perioodi. Kõik uuringus osalejad pidid olema saanud vähemalt ühel korral süsteemset lümfoomi ravi. Erinevalt uuringust NHL-007 osales uuringus NHL-008 patsiente, kes olid rituksimabi suhtes refraktoorsed (6 kuu jooksul alates ravist rituksimabiga ravivastus puudus või tekkis retsidiiv või refraktoorsed kahe ravi, nii rituksimabi kui ka keemiaravi suhtes).

Induktsioonravi perioodil manustati lenalidomiidi 20 mg korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni 12 tsüklit või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või nõusoleku tagasivõtmiseni või haiguse progresseerumiseni. Rituksimabi annus oli 375 mg/m<sup>2</sup> 1. tsüklis üks kord nädalas (1., 8., 15. ja 22. päeval) ja teiste 28-päevaste tsüklite (3., 5., 7., 9. ja 11. tsükkel) 1. päeval kuni 12 ravitsükli täitumiseni. Kõik rituksimabi annused arvutati patsiendi kehapiindala ja tegeliku kehakaalu alusel.

Esitatud andmed põhinevad vaheanalüüsil, milles keskenduti ühe ravirühmaga induktsioonravi perioodile. Efektiivsus määrati kindlaks ravivastuse üldise esinemissageduse põhjal, kasutades esmase tulemusnäitajana parimat ravivastust ja lähtudes muudetud 1999. aasta rahvusvahelise töörihma ravivastuse kriteeriumitest (*International Working Group Response Criteria, IWGRC*). Teisene eesmärk oli hinnata teisi efektiivsuse parameetreid, nagu ravivastuse kestus.

**Tabel 15. Üldiste efektiivsuse andmete kokkuvõte (induktsioonravi periood) – uuring CC-5013-NHL-008**

	Kõik uuringus osalejad			Follikulaarse lümfoomiga uuringus osalejad		
	Kokku N = 187 <sup>a</sup>	Rituksimabi suhtes refraktoorsed: jah N = 77	Rituksimabi suhtes refraktoorsed : ei N = 110	Kokku N = 148	Rituksimabi suhtes refraktoorsed: jah N = 60	Rituksimabi suhtes refraktoorsed: ei N = 88
Ravivastuse üldine esinemissagedus (täielik ravivastus + kinnitamata täielik ravivastus + osaline ravivastus), n (%)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)



Täieliku ravivastuse esinemissagedus (täielik ravivastus + kinnitamata täielik ravivastus), n (%)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Ravivastusega osalejate arv</b>	<b>N = 127</b>	<b>N = 45</b>	<b>N = 82</b>	<b>N = 104</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 69</b>
<b>Uuringus osalejate % ravivastuse kestusega b <math>\geq</math> 6 kuud (95% usaldusvahemik) c</b>	<b>93,0 (85,1; 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0; 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9; 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5; 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8; 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0; 97,9)</b>
<b>Uuringus osalejate % ravivastuse kestusega b <math>\geq</math> 12 kuud (95% usaldusvahemik) c</b>	<b>79,1 (67,4; 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2; 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5; 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5; 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0; 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8; 91,0)</b>

a Selle uuringu esmase analüüsi populatsioon on induktioonravi hinnatava efektiivsusega (IEE) populatsioon.

b Ravivastuse kestus määratletakse ajani (kuudes) algsest ravivastusest (vähemalt osaline ravivastus) kuni haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni või surmani, kui see juhtub varem.

c Kaplani-Meieri meetodil saadud statistilised andmed. 95% usaldusvahemik põhineb Greenwoodi võrrandil.

Märkused. Seda analüüsi tehakse ainult uuringus osalejate kohta, kes on saavutanud pärast induktioonravi esimest annust ja enne säilitusravi perioodi ja enne edasist lümfoomiravi induktioonperioodil osalise või parema ravivastuse. Osakaal põhineb ravivastusega osalejate üldarvul.

## Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta tulenevalt ravimi spetsifilisusest esitama lenalidomiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta küpsete B-rakuliste kasvajatega seisundite näidustusel (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Lenalidomiidil on asümmeetriline süsinikuaatom, mistõttu see võib eksisteerida 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 hulgemüeloomi 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 hulgemüeloomiga, müelodüsplastilise sündroomiga ja mantelrakulise lümfoomiga patsientidel sarnane.

### Jaotumine

*In vitro* on leitud, et (<sup>14</sup>C)-lenalidomiidi seondumine plasmavalkudega on nõrk: keskmine seonduvus plasmavalkudega on hulgimüeloomiga 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 toimetel, 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. Renaalse 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 hulgimüeloomiga, 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 neerufunktsioon vähenenud, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik, samuti on soovitatav jälgida neerutalitlust.

#### Neerukahjustus

Lenalidomiidi farmakokineetikat uuriti mittepahaloomulistest seisunditest põhjustatud neerupuudulikkusega isikutel. Selles uuringus kasutati neerufunktsiooni määratlemiseks kaht meetodit: uriiniga eritava kreatiiniini mõõtmine 24 tunni jooksul ja kreatiiniini kliirensi hindamine Cockrofti- Gaulti valemiga. Tulemused näitavad, et neerufunktsiooni vähenemisel (< 50 ml/min) väheneb proportsionaalselt ka lenalidomiidi kliirens, mille tulemuseks on AUC tõus. AUC suurenes mõõduka neerukahjustusega, raske neerupuudulikkusega 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 kreatiniini kliirensiga > 50 ml/min) enam kui 9 tunnile vähenenud neerutalitusega (< 50 ml/min) uuritavatel. Sellele vaatamata ei mõjutanud neerukahjustus lenalidomiidi suukaudset imendumist.

Tervete uuritavate ja neerupuudulikkusega 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 pahaloomulise kasvaja tüüp (hulgimüeloom, 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 päarak ning üla- ja alajäsemete väärarendid (kõverdunud, lühenenud, väärarendiga, väärpöörduvad ja/või puuduvad jäseseosad, liigsed ja/või üleaarused 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 mg/kg, 150 mg/kg 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 mg/kg ja 6 mg/kg ööpäevas korral suukaudsel manustamisel kuni 20 nädala jooksul täheldati suuremat 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 mg/kg 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 valgeliblede 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

Mannitool (E421)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Viinhape (E334)  
Glütserooldibehenaat

#### Kapsli kate

##### *Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos  
Karrageen (E407)  
Kaaliumkloriid (E508)  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Indigokarmiin (E132)  
Trükivärv:  
- šellak (E904)  
- must raudoksiid (E172)

##### *Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos  
Karrageen (E407)  
Kaaliumkloriid (E508)  
Titaandioksiid (E171)  
Indigokarmiin (E132)  
Trükivärv:  
- šellak (E904)  
- must raudoksiid (E172)

##### *Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos  
Karrageen (E407)  
Kaaliumkloriid (E508)  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)  
Trükivärv:  
- šellak (E904)  
- povidoon  
- titaandioksiid (E171)

##### *Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos  
Karrageen (E407)  
Kaaliumkloriid (E508)  
Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)  
Indigokarmiin (E132)

Trükivärv:

- šellak (E904)
- povidoon
- titaandioksiid (E171)

*Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid (E508)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Indigokarmiin (E132)

Trükivärv:

- šellak (E904)
- mustraudoksiid (E172)

*Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid (E508)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Indigokarmiin (E132)

Trükivärv:

- šellak (E904)
- mustraudoksiid (E172)

*Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid*

Hüpromelloos

Karrageen (E407)

Kaaliumkloriid (E508)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Trükivärv:

- šellak (E904)
- povidoon
- titaandioksiid (E171)

## **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

Avage ühikuannuseline blister (OPA/Alu/PVC//PET/Alu), kalenderpakendis: 7 x 1 või 21 x 1 kapslit, karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 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.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad blistri või kapsli käsitlemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitlemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 4.4).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

*Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/002

*Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/004

*Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/006

*Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/007

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/008

*Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/009

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/010

*Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/011

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/012

*Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid*

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/013

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/014

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11 veebruar 2021

## **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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

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**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

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

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti 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.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

1. Müügiloa hoidja peab riikliku pädeva asutusega kokku leppima kontrollitud jaotussüsteemi üksikasjad ja rakendama selle programmi üleriigiliselt, tagades, et:
  - Enne väljakirjutamist (ja kohaldatavuse korral ja kokkuleppel riikliku pädeva

asutusega enne väljastamist) saavad kõik Lenalidomide Krka't välja kirjutada kavatsevad tervishoiuspetsialistid arsti infopaketi, milles on:

- tervishoiuspetsialisti teabematerjal,
  - patsientidele mõeldud õppematerjalid,
  - patsiendikaardid,
  - ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi infoleht ja pakendi märgistus.
2. Müügihoa hoidja peab rakendama raseduse ennetusprogrammi (*pregnancy prevention program*, PPP) igas liikmesriigis. PPP üksikasjad peavad olema kooskõlastatud iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ning kohaldatud enne ravimi turuletoomist.
  3. Müügihoa hoidja peab kooskõlastama tervishoiuspetsialistidele mõeldud otsetealise ja arsti infopaketi lõpliku teksti sisu iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega ja tagama, et need materjalid sisaldavad allpool kirjeldatud võtmelemente.
  4. Müügihoa hoidja peab kokku leppima patsiendikaardi süsteemi elluviimise igas liikmesriigis.

## Järgmised võtmeelemendid peavad olema hõlmatud

### Tervishoiuspetsialisti infopakett

Tervishoiuspetsialisti infopakettis on järgmine teave:

- lühike taustateave lenalidomiidi ja selle kinnitatud näidustuse kohta;
- annustamine;
- retseptiga määratud ravi maksimaalne kestus
  - rasedumisvõimelistel naistel 4 ravinädalat,
  - meestel ja rasedumisvõimetutel naistel 12 ravinädalat,
- vajadus ära hoida loote kokkupuutumine lenalidomiidiga selle teratogeensuse tõttu loomkatsetes ning lenalidomiidi eeldatava teratogeense toime tõttu inimestele;
- juhised tervishoiutöötajatele ja hooldajatele Lenalidomide Krka blistri või kapsli käsitsemiseks;
- tervishoiuspetsialisti kohustused Lenalidomide Krka väljakirjutamisel:
  - patsientide kõikehõlmava teavitamise ja nõustamise vajadus,
  - patsient peab olema suuteline järgmina Lenalidomide Krka ohutu kasutamise nõudeid,
  - vajadus varustada patsiendid asjakohase õppematerjali ja patsiendikaardiga.
- Ohutusteave kõikidele patsientidele:
  - mittevajaliku ravimi hävitamine;
  - vastava riigi erinõuded Lenalidomide Krka välja kirjutamisel;
  - mantelrakulise lümfoomiga patsientidel 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 rasedumisvastase meetodi kasutamise vajadus (ka amenorröaga naistel) ja tõhusa rasedumisvastase meetodi määratlus;
  - rasedustestide kord:
    - teave sobivate testide kohta;
    - ravieelne rasedustesti teostamine;
    - rasedustestid ravi ajal vastavalt kasutatavale rasedumisvastasele meetodile;
    - ravijärgne rasedustest;
  - vajadus lõpetada kohe ravi Lenalidomide Krka'ga raseduse kahtlusel;
  - vajadus teavitada kohe raviarsti raseduse kahtlusest.

- Ohutusteave meestele
  - vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
  - kondoomi kasutamise vajadus vahekorras raseda või rasedustumisvõimelise naispartneriga, kes ei kasuta efektiivseid rasedustumisvastaseid vahendeid (isegi juhul, kui mehele on tehtud vasektoomia):
    - ravi ajal Lenalidomide Krka'ga;
    - vähemalt 7 päeva pärast viimast annust;
  - vajadus teavitada otsekohe raviarsti partneri rasedumisest mehe ravi ajal Lenalidomide Krka'ga või lühikest aega pärast ravi lõpetamist Lenalidomide Krka'ga.
- Nõuded rasedustumise korral
  - juhised lõpetada naispatsientidel kohe ravi Lenalidomide Krka'ga raseduse kahtlusele;
  - 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, rasedustumisvastaste meetodite ja raseduse vältimise kohta vastavalt soole ja fertiilsusseisundile ravi alustamisel.
- Kõrvaltoimetest teatamise vorm.

### Patsientide teabematerjalid

Patsientide teabematerjale on:

- brošüür rasedustumisvõimelistele naispatsientidele;
- brošüür rasedustumisvõimetutele 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 Lenalidomide Krka väljakirjutamisel;
- patsient ei tohi anda Lenalidomide Krka't kellelegi teisele;
- patsiendil ei ole lubatud olla ravi ajal (sealhulgas ravi katkestamise ajal) ja vähemalt 7 päeva pärast ravi lõpetamist Lenalidomide Krka veredoonor;
- patsient peab informeerima oma arsti kõigist kõrvaltoimetest;

Lisaks peab eri patsiendirühmade brošüürides olema järgmine teave:

#### Brošüür rasedustumisvõimelistele naistele

- vajadus vältida loote kokkupuutumist lenalidomiidiga;
- raseduse ennetusprogrammi (PPP) kirjeldus;
- tõhusa rasedustumisvastast meetodi kasutamise vajadus (ka amenorröaga naistel) ja tõhusa rasedustumisvastase meetodi määratlus;
- rasedustestide kord:
  - ravieelne rasedustesti teostamine;
  - rasedustestid ravi ajal vähemalt iga 4 nädala järel, väljaarvatud munajuha tõendatud kirurgilise sulgemise korral;
  - ravijärgne rasedustest;
- vajadus lõpetada kohe ravi Lenalidomide Krka'ga raseduse kahtlusele;
- vajadus teavitada kohe 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 Lenalidomide Krka'ga ;
  - vähemalt 7 päeva pärast viimast annust;
- vajadus teavitada raviarsti viivitamatult partneri rasestumisest
- nõue mitte annetada verd ega spermat ravi ajal (sealhulgas ravi katkestamiste ajal) ja vähemalt 7 päeva pärast ravi lõpetamist Lenalidomide Krka'ga.

### **Patsiendikaart**

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi elemente:

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

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid

lenalidomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 2,5 mg lenalidomiidile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 2,5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

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

Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid

lenalidomiid

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 5 mg lenalidomiidile.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

**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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 5 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid

lenalidomiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 7,5 mg lenalidomiidile.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

#### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 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**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid

lenalidomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 10 mg lenalidomiidile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED



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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/007

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/008

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 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**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 10 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid

lenalidomiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 15 mg lenalidomiidile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/009

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 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  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 15 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid

lenalidomiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 20 mg lenalidomiidile.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

#### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/011

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 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  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 20 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid

lenalidomiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 25 mg lenalidomiidile.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kõvakapsel

7 x 1 kõvakapsel

21 x 1 kõvakapsel

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

#### 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 lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

7 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/013

21 x 1 kõvakapsel: EU/1/20/1519/014

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Lenalidomide Krka 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**  
**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lenalidomide Krka 25 mg kapslid

lenalidomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

KRKA

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

1. Painuta ja rebi
2. Tõmba

E.  
T.  
K.  
N.  
R.  
L.  
P.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid**  
**Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid**  
lenalidomiid

### 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 Lenalidomide Krka ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lenalidomide Krka võtmist
3. Kuidas Lenalidomide Krka't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lenalidomide Krka't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Lenalidomide Krka ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Lenalidomide Krka

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

##### Milleks Lenalidomide Krka't kasutatakse

Lenalidomide Krka'ga ravitakse täiskasvanutel järgmisi haigusi:

- hulgemüeloom;
- müelodüsplastilised sündroomid;
- mantelrakuline lümfoom;
- follikulaarne 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

Lenalidomide Krka't kasutatakse üksikravimina säilitusravis pärast luuüdi siirdamise järgset piisavat paranemist.

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

Lenalidomide Krka't kasutatakse koos teiste ravimitega. Need võivad olla:

- kasvajavastane keemiaravim bortesomiib;

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

Te kasutate neid teisi ravimeid ravi algul ja jätkate siis ravi ainult Lenalidomide Krka'ga.

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

#### Hulgimüeloomiga patsiendid, keda on eelnevalt ravitud

Lenalidomide Krka't võetakse koos põletikuvastase ravimi deksametasooniga.

Lenalidomide Krka võib peatada hulgimüeloomi nähtude ja sümptomite süvenemise. On leitud, et see lükkab edasi hulgimüeloomi 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.

Lenalidomide Krka't 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.

Lenalidomide Krka 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 (lümfi) kahalooline 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 lümfikoesse, luuüdisse või verre.

Lenalidomide Krka't kasutatakse ainsa ravimina täiskasvanud patsientidel, keda on varem ravitud teiste ravimitega.

#### **Follikulaarne lümfoom**

Follikulaarne lümfoom on aeglaselt arenev vähk, mis kahjustab B-lümfotsüüte. Need on teatavat tüüpi vere valgelibled, mis aitavad teie kehal infektsioonidega võidelda. Kui teil on follikulaarne lümfoom, võib teie verre, luuüdisse, lümfisõlmedesse ja põrna koguneda liiga palju neid B-lümfotsüüte.

Lenalidomide Krka't võetakse koos teise ravimi, rituksimabiga, mida kasutatakse varem ravitud follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks.

#### **Kuidas Lenalidomide Krka toimib**

Lenalidomide Krka 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 Lenalidomide Krka võtmist

**Enne ravi alustamist Lenalidomide Krka'ga lugege läbi kõikide Lenalidomide Krka'ga koos kasutatavate ravimite pakendi infolehed.**

**Lenalidomide Krka't ei tohi võtta,**

- kui te olete rase, arvate, et võite rase olla, või planeerite rasestuda, **sest Lenalidomide Krka 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 lenalidomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Kui ükskõik milline nendest punktidest puudutab teid, ärge kasutage Lenalidomide Krka't. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Enne Lenalidomide Krka võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:**

- teil on varem olnud verehüübeid (trombe) – teil on suurem oht trombide tekkeks veenides ja arterites ravi ajal;
- teil on mis tahes 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 oma arstiga. Ravi Lenalidomide Krka'ga võib viirust kandvatel patsientidel põhjustada viiruse taasaktiveerumise. Selle tagajärjel nakkus kordub. Teie arst peab kontrollima, kas te olete kunagi nakatunud B-hepatiiti;
- teil on neeruhaigus – arst võib kohandada teie Lenalidomide Krka annust;
- teil on varem 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, pearinglus või hingamisraskused;
- teil on olnud kombinatsioon mõnest järgnevast sümptomist: laialdaselt levinud lööve, punetav nahk, kõrge palavik, gripilaadsed sümptomid, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, vereanalüüsi kõrvalekalded (eosinofiilia), suurenenud lümfisõlmed – need on raske nahareaktsiooni, mida nimetatakse ravimreaktsiooniks koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ehk DRESS-sündroom) või ravimi ülitundlikkusreaktsiooni tunnused (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).

Kui ükskõik milline ülaltoodust puudutab teid, rääkige enne ravi oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele otsekohe, kui teil tekib ükskõik millal ravi ajal või pärast ravi mõni järgmistest nähtudest:

- nägemise ähmastumine, nägemiskaotus või kahelinägemine, kõnehäired, nõrkus kätes või jalgades, kõndimis- või tasakaaluhäired, püsiv tuimus, tundlikkuse vähenemine või kadumine, mälukaotus või segasusseisund. Need kõik võivad olla raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuhaiguse, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia sümptomid. Kui teil oli neid sümptomeid juba enne ravi Lenalidomide Krka'ga, teatage arstile nende sümptomite mis tahes muutustest.
- tekib õhupuudus, väsimus, pearinglus, valu rinnus, südametegevuse kiirenemine või säärete ja pahklupiirkonna turse. Need võivad olla tõsise haigusseisundi – pulmonaalse hüpertensiooni – sümptomid (vt lõik 4).

**Laboratoorsed uuringud ja kontrollid**

Enne ravi ja ravi ajal Lenalidomide Krka'ga tuleb teil korrapäraselt teha vereanalüüse. See on vajalik, sest Lenalidomide Krka 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.

Teid võidakse hinnata südame ja kopsude häirete nähtude suhtes enne ravi lenalidomiidiga ning ravi ajal.

#### Müelodüsplastilise sündroomiga patsiendid, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

Kui teil on müelodüsplastiline sündroom, on suurem tõenäosus, et teie haigus areneb edasi ägedaks müeloidseks leukeemiaks. Ei ole ka teada, kuidas Lenalidomide Krka 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 Lenalidomide Krka'ga.

#### Mantelrakulise lümfoomiga patsiendid, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

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.

#### Folikulaarse lümfoomiga patsiendid, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

Arst palub teil teha vereanalüüsi:

- enne ravi;
- esimese 3 ravinädala (1. tsükli) jooksul iga nädal
- seejärel 2. kuni 4. tsükli jooksul iga 2 nädala järel (lisateavet vt lõik 3, „Ravitsükkel”)
- pärast seda iga ravitsükli alguses ja vähemalt üks kord kuus

Arst võib kontrollida, kas kogu teie kehas, k.a luuüdis, on väga palju kasvajat 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 Lenalidomide Krka 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 vähemalt 7 päeva pärast ravi lõppemist olla veredoonor.

#### **Lapsed ja noorukid**

Lenalidomide Krka't 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 Lenalidomide Krka**

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Põhjus on selles, et Lenalidomide Krka võib mõjutada teatavate teiste ravimite toimet.



Teatavad teised ravimid võivad mõjutada ka Lenalidomide Krka 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 saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

- Te ei tohi kasutada Lenalidomide Krka't, kui olete rase, sest see on eeldatavalt kahjulik sündimata lapsele.
- Te ei tohi rasestuda Lenalidomide Krka kasutamise ajal. Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate te kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõiku „Rasestumisvastased vahendid”).
- Kui te rasestute ravi ajal Lenalidomide Krka'ga, peate lõpetama ravi ja teavitama kohe oma arsti.

##### Meestele, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

- Kui teie partner rasestub ajal, kui te manustate Lenalidomide Krka't, peate kohe teavitama oma arsti. Teie partneril soovitatakse nõustamiseks pöörduda arsti poole.
- Peate kasutama ka tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõiku „Rasestumisvastased vahendid”).

#### **Imetamine**

Te ei tohi imetada Lenalidomide Krka võtmise ajal, sest ei ole teada, kas Lenalidomide Krka imendub rinnapiima.

#### **Rasestumisvastased vahendid**

##### Naised, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

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 vähemalt iga 4 nädala järel ja vähemalt 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 vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist, ravi ajal ja kuni vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõppemist. Teie arst soovib teile sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Mehed, kes saavad ravi Lenalidomide Krka'ga

Lenalidomide Krka eritub inimese seemnevedelikku. Kui teie naispartner on rase või rasestumisvõimeline ning ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama ravi ajal ja vähemalt 7 päeva pärast ravi lõppu kondoomi, isegi kui teile on tehtud vasektoomia.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige ega kasutage masinaid, kui tunnete pärast Lenalidomide Krka manustamist uimasust, väsimust, unisust, peapööritust või teie nägemine hägustub.

### **3. Kuidas Lenalidomide Krka't võtta**

Lenalidomide Krka't peab teile määrama hulгимüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomide, mantelrakulise lümfoomi või follikulaarse lümfoomi ravis kogenud eriarst.

- Kui Lenalidomide Krka't kasutatakse hulгимüeloomi raviks patsientidel, kellele ei saa teha luuüdi siirdamist või kes on varem saanud muud ravi, manustatakse seda koos teiste ravimitega (vt lõik 1 „Milleks Lenalidomide Krka't kasutatakse“).
- Kui Lenalidomide Krka't kasutatakse hulгимüeloomi raviks patsientidel, kellele on tehtud luuüdi siirdamine, või müelodüsplastiliste sündroomide või mantelrakulise lümfoomiga patsientide raviks, manustatakse seda üksikravimina.
- Kui Lenalidomide Krka't kasutatakse follikulaarse lümfoomi raviks, võetakse seda koos teise ravimi, rituksimabiga.

Võtke Lenalidomide Krka't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui võtate Lenalidomide Krka't koos teiste ravimitega, peate lugema lisateavet nende kasutamise ja toimete kohta nende ravimite pakendi infolehtedest.

### **Ravitsükkel**

Lenalidomide Krka't võetakse teataval päeval 3 nädala (21 päeva) jooksul.

- Iga 21-päevast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.
- Võtate olenevalt tsükli päevast ühte või mitut ravimit. Mõnel päeval ei võta te siiski ühtki ravimit.
- Pärast iga 21-päevase tsükli lõppu peate alustama uut tsükli, mis kestab järgmised 21 päeva.

**VÕI**

Lenalidomide Krka't võetakse teataval päeval 4 nädala (28 päeva) jooksul.

- Iga 28-päevast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.
- Olenevalt tsükli päevast võtate üht või mitut ravimit. Mõnel päeval ei võta te siiski ühtki ravimit.
- Pärast iga 28-päevase tsükli lõppu peate alustama uut tsükli, mis kestab järgmised 28-päeva.

### **Kui palju Lenalidomide Krka't manustada**

Enne ravi algust ütleb arst teile:

- kui palju peate Lenalidomide Krka't manustama,
- kas ja kui palju teisi ravimeid peate kasutama koos Lenalidomide Krka'ga,
- millisel ravitsükli päeval igat ravimit manustada.

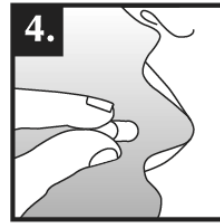
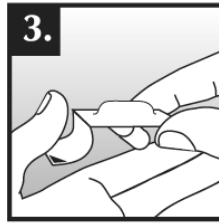
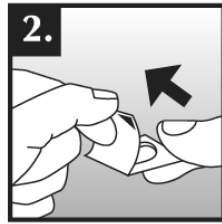
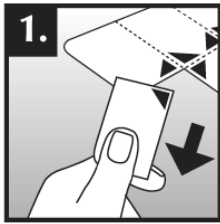
### **Kuidas ja millal Lenalidomide Krka't manustada**

- Neelake kapslid tervelt, soovitatavalt koos veega.
- Ärge kapsleid avage, purustage ega närige. Kui Lenalidomide Krka katkisest kapslist satub pulbrit nahale, peske nahapiirkonda kohe hoolikalt seebi ja veega.
- Tervishoiutöötajad, hooldajad ja pereliikmed peavad blistri või kapsli käsitsemisel kandma ühekordselt kasutatavaid kindaid. Pärast käsitsemist tuleb kindad nahaga kokkupuute vältimiseks ettevaatlikult eemaldada, panna suletavasse polüetüleenist kilekotti ja hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Seejärel tuleb käsi korralikult pesta seebi ja veega. Rasedad või naised, kes arvavad, et võivad olla rasedad, ei tohi seda blistrit või kapslit käsitseda.
- Kapsleid võib manustada toiduga või eraldi.
- Te peate Lenalidomide Krka't manustama ettenähtud päeval ligikaudu samal kellaajal.

### **Selle ravimi võtmine**

Kapsli blistrist väljavõtmiseks:

1. Hoidge blistrit äärtest ning eemaldage ettevaatlikult mööda perforatsioonijoont üks blisterpesa ülejäänud blistrist.
2. Tõmmake fooliumi serv üles ning rebige foolium täielikult.
3. Kallutage kapsel oma käele.
4. Neelake kapsel alla, eelistatult koos veega.



#### **Ravi kestus Lenalidomide Krka´ga**

Lenalidomide Krka võetakse ravitsükklitena; iga tsükkel kestab 21 või 28 päeva (vt ülalt lõigust „Ravitsükkel”). Te peate jätkama ravitsükleid, kuni arst käsib teil lõpetada.

#### **Kui te võtate Lenalidomide Krka´t rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Lenalidomide Krka´t rohkem, kui oli ette nähtud, informeerige sellest otsekohe oma arsti.

#### **Kui te unustate Lenalidomide Krka´t võtta**

Kui te unustate Lenalidomide Krka´t 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 see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Kui täheldate mõnda alljärgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest, lõpetage Lenalidomide Krka võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, sest võite vajada kiiresti ravi:**

- nõgestõbi, lööve, silmade, suu või näo turse, hingamisraskused või sügelus, mis võivad olla raske allergilise reaktsiooni (angioödeemi või anafülaktilise reaktsiooni) sümptomid;
- raske allergiline reaktsioon, mis võib alata ühes kehapiirkonnas avalduva lööbena, kuid levib üle kogu keha ja põhjustab ulatuslikku nahakahjustust (Stevensi-Johnsoni sündroom ja/või toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- laiaulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus, kõrvalekalded vereanalüüsis (eosinofiilia), suurenenud lümfisõlmed ja teisi elundeid haaravad sümptomid (ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega või ravimi ülitundlikkusreaktsioon). Vt ka lõik 2.

#### **Teavitage oma arsti viivitamatult sellest, kui teil on järgnevad tõsised kõrvaltoimed:**

- palavik, külmavärinad, kurguvalu, köha, suuhaavandid või ükskõik millised muud nakkuse, sealhulgas verennakkuse (sepsise) sümptomid;
- veritsus või verevalumi ilma vigastuseta;
- valu rindkeres või jalavalu;
- õhupuudus;
- luuvalu, lihasnõrkus, segasus või väsimus, mis võib tuleneda vere kõrge kaltsiumisisaldusest.

Lenalidomide Krka võib vähendada nakkuste vastu võitlevate vere valgeliblede arvu ja vere hüübimist mõjutavate vererakkude (trombotsüütide) arvu, millega võivad kaasned veritsushäired, näiteks ninaverejooksud ning verevalumid.

Lenalidomide Krka võib põhjustada ka trombid teket veenides (tromboosi).

#### **Muud kõrvaltoimed**

Tähtis on võtta arvesse, et vähestel patsientidel võib tekkida täiendavaid vähivorme ning on võimalik,

et ravi Lenalidomide Krka'ga võib seda riski suurendada. Seetõttu peab teie arst hindama teile Lenalidomide Krka'ga määramisel hoolikalt kasu ja riski suhet.

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

- vere punaliblede arvu vähenemine, mis võib põhjustada aneemiat, mille tõttu tekib väsimus ja nõrkus;
- lööbed, sügelus;
- lihaskrambid, lihasnõrkus, lihasevalu, luuvalu, liigesevalu, seljavalu, jäsemevalu;
- üldine turse, sealhulgas käte ja jalgade turse;
- nõrkus, väsimus;
- palavik ja gripilaadsed sümptomid, sealhulgas palavik, lihasevalu, peavalu, kõrvavalu, köha ja külmavärinad;
- tuimus-, kipitus- või põletustunne nahal, jalgade või käte valu, peapööritus, värisemine;
- isu vähenemine, maitsetundlikkuse muutused;
- valu, kasvaja suuruse või seda ümbritseva naha punetuse lisandumine;
- kehakaalu langus;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõrvetised;
- vere kaaliumi- või kaltsiumi- ja/või naatriumitaseme langus;
- kilpnäärme normaalse funktsiooni vähenemine;
- säärevalu (mis võib olla tromboosi sümptom), valu rindkeres või õhupuudus (mis võib olla kopsuveresoontes tekkinud veretompude ehk kopsuarteri trombemboolia sümptom);
- igat liiki infektsioonid, sealhulgas ninakõrvalurgete infektsioonid, kopsude ja ülemiste hingamisteede infektsioon;
- õhupuudus;
- nägemise hägustumine;
- hägusus silmades (katarakt);
- neeruhäired, sealhulgas neerude funktsioonihäire või normaalse funktsiooni mittepüsimine;
- maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded;
- maksatalitluse laboratoorsete näitajate tõus;
- verevalkude muutused, mis võivad põhjustada arterite turset (vaskuliit);
- veresuhkru tasemete tõus (diabeet);
- veresuhkru tasemete langus;
- peavalu;
- ninaverejooks;
- nahakuivus;
- depressioon, meeleolu muutus, unehäired;
- köha;
- vererõhu langus;
- ebamäärane ebamugavustunne kehas, halb enesetunne;
- suu põletik ja valulikkus, suukuivus;
- veetustumine.

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

- vere punaliblede hävimine (hemolüütiline aneemia);
- teatavat tüüpi nahakasvajad;
- igemete veritsemine, mao- või sooleverejooks;
- kõrgenenud vererõhk, südamegevuse aeglustumine või kiirenemine või rütmihäired;
- vere punaliblede normaalsel ja ebanormaalsel lagunemisel vabaneva aine sisalduse suurenemine;
- kehas põletikku näitavate valkude sisalduse suurenemine;
- naha tumenemine, naha värvimuutus nahaaluse veritsemise tõttu, tavaliselt verevalumi tõttu; verrega täitunud nahaturse; verevalum;
- vere kusi happesisalduse suurenemine;
- nahalööbed, naha punetus, pragunemine, ketendamine või koorumine, nõgestõbi;
- kihelus, suurenenud higistamine, öine higistamine;
- neelamisraskused, kurguvalu, hääle kvaliteediga seotud raskused või häälemuutused;;
- nohu;

- tavalisest palju suurem või väiksem uriiniteke või uriinipidamatus;
- vere sisaldumine uriinis;
- õhupuudus, eriti lamavas asendis (mis võib olla südamepuudulikkuse sümptom);
- erektsiooni saavutamise raskus;
- insult, minestamine, vertiigo (sisekõrva häire, mis tekitab keerlemistunde), ajutine teadvuse kaotus;
- valu rindkeres, mis levib käsivartesse, kaela, lõua, selja või kõhu piirkonda, higistamine ja õhupuudus, iiveldus või oksendamine, mis võivad olla müokardiinfarkti sümptomid;
- lihasnõrkus, jõuetus;
- kaelavalu, valu rindkeres;
- külmavärinad;
- liigeste turse;
- sapi vool maksast aeglustunud või takistatud;
- fosfaadi- või magneesiumitaseme langus veres;
- kõnehäire;
- maksakahjustus;
- tasakaaluhäired, liikumiseraskused;
- kurtus, kohin kõrvus (tinnitus);
- närvivalu; ebameeldiv ebanormaalne tunne, eriti puudutamisel;
- organismi liiga suur rauasisaldus;
- janu;
- segasus;
- hambavalu;
- kukkumine, mis võib vigastuse põhjustada.

**Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- koljusisene verejooks;
- vereringehäired;
- nägemise kadumine;
- sugutung (libiido) kadumine;
- uriinihulga suurenemine koos luuvalu ja nõrkusega, mis võivad olla neerutalitluse häire (Fanconi sündroomi) sümptomid;
- naha, limaskestade või silmade kollaseks värvumine (kollatõbi), hele väljaheide, tume uriin, nahakihelus, lööve, kõhupiirkonna valu või turse – need võivad olla maksakahjustuse (maksapuudulikkuse) sümptomid;
- maovalu, puhitus või kõhulahtisus, mis võivad olla jämesoolepõletiku (ehk koliit või tüfliit) sümptomid;
- neerurakkude kahjustus (ehk neerutuubulite nekroos);
- naha värvimuutused, tundlikkus päikesevalguse suhtes;
- 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-, kusihappesisaldus ja madal kaltsiumisisaldus, mis põhjustavad muutusi neerutalitluses või südamegevuses või krampe ja võivad mõnikord lõppeda surmaga.
- ererõhu tõus kopse varustavates veresoontes (pulmonaalne hüpertensioon).

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

- äkiline või kerge, kuid tugevnev valu ülakõhus ja/või seljas, mis püsib mõne päeva ja millelega võivad kaasneda iiveldus, oksendamine, palavik ja pulsi kiirenemine – neid sümptomeid võib põhjustada pankreasepõletik;
- vilistav hingamine, õhupuudus või kuiv köha – neid sümptomeid võib põhjustada kopsukoe põletik;
- harva on täheldatud lihaste kahjustusi (lihaste valu, nõrkus või tursed), mis võivad põhjustada probleeme neerudega (rabdomüolüüs), mõned neist juhul, kui Lenalidomide Krka 't manustati koos statiiniga (ravim, mis langetab kolesterooli taset);
- nahakahjustus, mida põhjustab väikeste veresoonte põletik, koos liigesvalu ja palavikuga (leukotsütoklastiline vaskuliit);

- mao- või seedekulglä 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);
- siirdatud elundi (nt neer, süda) äratõuge.

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Lenalidomide Krka't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Lenalidomide Krka sisaldab

- Toimeaine on lenalidomiid. Iga kõvakapsel sisaldab lenalidomiidvesinikloriidmonohüdraati, mis vastab 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg või 25 mg lenalidomiidile.
- Teised kapsli koostisosad on mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), eelželatiniseeritud maisitärklis, viinhape (E334) ja glütseroolidibehenaat.
- Teised kapsli katte koostisosad on:  
Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid:  
Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), trükivärv (šellak (E904), must raudoksiid (E172).

#### Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), indigokarmiin (E132), trükivärv (šellak (E904), must raudoksiid (E172).

#### Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), trükivärv (šellak (E904), povidoon, titaandioksiid (E171).

#### Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), trükivärv (šellak (E904), povidoon, titaandioksiid (E171).

Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), trükivärv (šellak (E904), mustraudoksiid (E172).

Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), trükivärv (šellak (E904), mustraudoksiid (E172).

Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid:

Hüpromelloos, karrageen (E407), kaaliumkloriid (E508), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), trükivärv (šellak (E904), povidoon, titaandioksiid (E171).

**Kuidas Lenalidomide Krka välja näeb ja pakendi sisu**

Lenalidomide Krka 2,5 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on roheline, musta märgistusega „2.5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 4, pikkus 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on sinine. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 2, pikkus 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „7.5”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 1, pikkus 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „10”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 0, pikkus 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „15”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 2, pikkus 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on roheline. Kapslikeha on sinine, musta märgistusega „20”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 1, pikkus 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kõvakapslid (kapslid):

Kapslikaas on pruun. Kapslikeha on pruun, valge märgistusega „25”. Kapsli sees on valge kuni kollakasvalge või pruunikasvalge pulber. Kõvakapsli suurus: 0, pikkus 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka on saadaval karbis, mis sisaldab 7 x 1 või 21 x 1 kõvakapslit lahti rebitavas ühikannuselises blisteris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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



**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Infoleht on viimati uuendatud.**

**Muud teabeallikad**

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