

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Teva, 5 mg kõvakapslid
Lenalidomide Teva, 10 mg kõvakapslid
Lenalidomide Teva, 15 mg kõvakapslid
Lenalidomide Teva, 25 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lenalidomide Teva 5 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidhüdraati koguses, mis vastab 5 mg lenalidomiidile.

Lenalidomide Teva 10 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidhüdraati koguses, mis vastab 10 mg lenalidomiidile.

Lenalidomide Teva 15 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidhüdraati koguses, mis vastab 15 mg lenalidomiidile.

Lenalidomide Teva 25 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab lenalidomiidvesinikkloriidhüdraati koguses, mis vastab 25 mg lenalidomiidile.

INN. *Lenalidomidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Lenalidomide Teva 5 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 0,5 mg naatriumi.

Lenalidomide Teva 10 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 0,9 mg naatriumi.

Lenalidomide Teva 15 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 1,35 mg naatriumi.

Lenalidomide Teva 25 mg kõvakapslid
Üks kapsel sisaldab 2,25 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Lenalidomide Teva 5 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud suurus „4“ (ligikaudu 14,3 mm pikkused) želatiinist kõvakapslid, mille valgel kapslikehal on mustaga märgistus „5“. Kapslikaas on valge. Kapsel sisaldab valkjat kuni kahvatukollast või beeži pulbrit või kokkupressitud pulbrit.

Lenalidomide Teva 10 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud suurus „2“ (ligikaudu 18 mm pikkused) želatiinist kõvakapslid, mille elevantiluvärvi kapslikehal on mustaga märgistus „10“. Kapslikaas on roheline. Kapsel sisaldab valkjat kuni kahvatukollast või beeži pulbrit või kokkupressitud pulbrit.

Lenalidomide Teva 15 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud suurus „1“ (ligikaudu 19,4 mm pikkused) želatiinist kõvakapslid, mille valgel kapslikehal on mustaga märgistus „15“. Kapslikaas on sinine. Kapsel sisaldab valkjat kuni kahvatukollast või beeži pulbrit või kokkupressitud pulbrit.

Lenalidomide Teva 25 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud suurus „0“ (ligikaudu 21,7 mm pikkused) želatiinist kõvakapslid, mille valgel kapslikehal on mustaga märgistus „25“. Kapslikaas on valge. Kapsel sisaldab valkjat kuni kahvatukollast või beeži pulbrit või kokkupressitud pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hulgimüeloom

Lenalidomiidi monoterapia on näidustatud säilitusravina esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

Lenalidomiidi 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.

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

Müelodüsplastilised sündroomid

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

Follikulaarne lümfoom

Lenalidomiid 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 Lenalidomide Teva'ga 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 on $<1,0 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv on $<50 \times 10^9/l$.

Soovitav 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 ^a	Deksametasoon ^a
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

^a Kummagi ravimi annust võib vähendada eraldi

- *Trombotsütopeenia*

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

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

- *Neutrofiilide absoluutarvud - neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv	Soovitav tegevus ^a
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 $<0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Taasalustada ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega üks kord ööpäevas

^a 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/m² kehapiina 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.

Soovitatav 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 tsükli 1...21. päeval kombinatsioonis deksametasooniga. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

- *Annuse vähendamise astmed*

	Lenalidomiid ^a
Algannus	25 mg
Annusetase -1	20 mg
Annusetase -2	15 mg
Annusetase -3	10 mg
Annusetase -4	5 mg
Annusetase -5	2,5 mg

^a Kõikide ravimite annust võib vähendada teistest sõltumatult.

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitatav tegevus
Langeb tasemele < 30 × 10 ⁹ /l Tõuseb jälle ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel < 30 × 10 ⁹ /l Tõuseb jälle ≥ 50 × 10 ⁹ /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

- *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv	Soovitatav tegevus ^a
Langeb esmakordselt tasemele < 0,5 × 10 ⁹ /l Tõuseb jälle ≥ 1 × 10 ⁹ /l ja kui neutropeenia on ainus täheldatav toksilisuse ilming	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti algannusega üks kord ööpäevas
Tõuseb jälle ≥ 0,5 × 10 ⁹ /l ja lisaks neutropeeniale täheldatakse ka teisi annusest sõltuvaid hematoloogilisi toksilisuse ilminguid	Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel < 0,5 × 10 ⁹ /l Tõuseb jälle ≥ 0,5 × 10 ⁹ /l	Katkestada ravi lenalidomiidiga Alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel üks kord ööpäevas

^a Kui neutropeenia on mingil annusetasemel ainus toksilisuse ilming, võib arst lisada oma äranägemisel granuloetsüütide 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 10⁹/l ja/või trombotsüütide arv on <75 x 10⁹/l.

Soovitatav annus

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

ravitakse lenalidomiidi monoterapiaga 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 ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annusetase -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annusetase -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annusetase -3	2,5 mg	Ei ole kohaldatav	0,25 mg/kg

^a Kui neutropeenia on mõnel annusetasemel ainus toksilisuse ilming, lisada granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF) ja jätta lenalidomiidi annusetase samaks

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitav tegevus
Langeb esmakordselt $<25 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Taasalustada ravi lenalidomiidi ja melfalaaniga annusetasemel -1
Igal järgmisel langemisel $<30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Taasalustada ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega (annusetase -2 või -3) üks kord ööpäevas

- *Neutrofiilide absoluutarvud -neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv	Soovitav tegevus ^a
Langeb esmakordselt $<0,5 \times 10^9/l^a$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisuse ilming	Katkestada ravi lenalidomiidiga 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 $<0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga Taasalustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmise madalama annusetasemega üks kord ööpäevas

^a 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 neutrofiilide absoluutarv 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) ^a
Annusetase -1	5 mg	10 mg
Annusetase -2	5 mg (päevad 1...21 iga 28 päeva järel)	5mg
Annusetase -3	Ei ole kohaldatav	5 mg (päevad 1...21 iga 28 päeva järel)
	Mitte kasutada annust alla 5 mg (päevad 1...21 iga 28 päeva järel)	

^a Pärast 3 tsüklit säilitusravi lenalidomiidiga võib annust taluvuse korral suurendada kuni 15 mg-ni suu kaudu üks kord ööpäevas.

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitatav tegevus
Langeb tasemele $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	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	Soovitatav tegevus ^a
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

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

Hulgimieloom, mida on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

Ravi lenalidomiidiga ei tohi 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 $< 30 \times 10^9/l$.

Soovitatav annus

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

- *Annuse vähendamise astmed*

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

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitatav tegevus
Langeb esmakordselt $< 30 \times 10^9/l$ 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 ^a
Langeb esmakordselt $<0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja kui neutropeenia on ainuke ilmnev toksilisuse ilming	Jätkata lenalidomiidiga algannuses üks kord ööpäevas
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja kui ilmneb muu annusest sõltuv hematoloogiline toksilisus kui neutropeenia	Jätkata lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $<0,5 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Jätkata lenalidomiidiga ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -1, -2 või -3) üks kord ööpäevas. Mitte annustada vähem kui 5 mg üks kord ööpäevas

^a 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 ööpäevas iga 28 päevase tsükli 1. kuni 21. päeval
Annusetase -1	5,0 mg üks kord ööpäevas iga 28 päevase tsükli 1. kuni 28. päeval
Annusetase -2	2,5 mg üks kord ööpäevas iga 28 päevase tsükli 1. kuni 28. päeval
Annusetase -3	2,5 mg iga üle ööpäeva iga 28 päevase tsükli 1. kuni 28. päeval

- *Trombotsüütopenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitav tegevus
Langeb $< 25 \times 10^9/l$	Katkestada ravi lenalidomiidiga
Tõuseb jälle $\geq 25 \times 10^9/l \dots < 50 \times 10^9/l$ vähemalt 2 korral ≥ 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 ^a
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 vähenemisenä vähemalt 50% või hemoglobiini kontsentratsiooni tõusuna 1 g/dl ilma transfusioonita, tuleb ravi lenalidomiidiga lõpetada.

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 luuüdisse.

Soovitav annus

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 20 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni 12 ravitsükli jooksul. Rituksimabi soovitatav algannus on 375 mg/m²

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 ühe astme võrra väiksemal annusetasemel (annusetase -2, -3). Mitte annustada madalamal annusetasemel kui -3.

- *Neutrofiilide absoluutarvud – neutropeenia*

Kui neutrofiilide absoluutarv	Soovitav tegevus ^a
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

^a Kui neutropeenia on mingil annusetasemel ainus toksilisuse ilming, võib arst lisada oma äranägemisel granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF)

Folikulaarne 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 lahutussündroomiga 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 lahutussündroom väheneb 0-astmeni, võib arsti otsusel alustada ravi lenalidomiidiga uuesti järgmisel madalamal annusetasemel (vt lõik 4.4).

Kasvaja ägenemisreaktsioon (tumour flare reaction, TFR)

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. ja 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 kahtlus Stevensi-Johnsoni sündroomile, epidermise toksilisele nekrolüüsile või ravimireaktsioonile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) ning nende reaktsioonide tõttu lõpetatud ravi ei tohi uuesti alustada.

Erirühmad

Lapsed

Ohutusprobleemide tõttu ei tohi Lenalidomide Teva't kasutada lastel ja noorukitel alates sünnist kuni vanuseni 18 aastat (vt lõik 5.1).

Eakad

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

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

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloom: patsiendid, 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 kohandamine vajalik.

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 kõrvalnähud ja tõsised kõrvalnähud) sagedamini kui patsiendid vanuses <75 aastat.

Hulгимüeloom: patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud

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

Folikulaarne lümfoom

Folikulaarse 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 hulгимüeloomi, müelodüsplastiliste sündroomidega või folikulaarse lümfoomiga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

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

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

Hulгимüeloom

Neerufunktsioon (CLCr)	Annuse kohandamine
Mõõdukas neerukahjustus (30 ≤ CLCr <50 ml/min)	10 mg üks kord ööpäevas ¹
Raske neerukahjustus (CLCr <30 ml/min, mis ei vaja dialüüsi)	7,5 mg üks kord ööpäevas ² 15 mg igal teisel päeval
Lõppstaadiumis neeruhaigus (CLCr <30 ml/min, vajab dialüüsi)	5 mg üks kord ööpäevas. Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi

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

² Riikides, kus turustatakse 7,5 mg kapsleid.

Müelodüsplastilised sündroomid

Neerufunktsioon (CLCr)		Annuse kohandamine
Mõõdukas neerukahjustus (30 ≤ 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 igal 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 igal 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)
Lõppstaadiumis neeruhaigus (CLcr < 30 ml/min, vajab dialüüsi) Dialüüsipäevadel tuleb annus manustada pärast dialüüsi.	Algannus	2,5 mg üks kord ööpäevas (korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval)
	Annusetase -1*	2,5 mg igal 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)

* 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.

Follikulaarne lümfoom

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

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

² 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.

³ Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid jäeti uuringust välja.

Neerukahjustusega patsientidel peavad pärast ravi alustamist lenalidomiidiga järgnevad 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 Teva kapsleid peab võtma suu kaudu ettenähtud päevadel ligikaudu samal kellaajal. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida. Kapslid tuleb alla neelata tervelt, soovitatavalt koos veega, toiduga või ilma.

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedad naised.

- Rasestumisvõimelised naised, välja arvatud juhtudel, kus on täidetud kõik raseduse ennetusprogrammi tingimused (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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 väärendeid nagu kirjeldatud talidomiidiga (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal on lenalidomiid inimesele eeldatavasti teratogeenne.

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

Rasestumisvõimetu naise määratluskriteeriumid

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

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

Nõustamine

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

- patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust sündimata lapsele
- patsient saab aru efektiivse katkestusteta ravieelse kontratseptsiooni vajalikkusest 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 laboriuuringu vajalikkusest ja nõustub selle tegemisega iga vähemalt 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 aine manustamise lõppu enam ei leidunud (vt lõik 5.2). Ettevaatusabinõuna ja arvestades pikenenud eliminatsiooniajaga erirühmi, nt neerukahjustusega isikuid, peavad kõikide lenalidomiidi manustavate meespatsientide korral olema täidetud järgmised tingimused:

- patsient saab aru eeldatavast teratogeensusohust, mis kaasneb seksuaalvahekorraga raseda või rasestumisvõimelise naisega
- patsient saab aru kondoomi kasutamise vajalikkusest, kui ta astub seksuaalvahekorda raseda või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia), ravi ajal ja vähemalt 7 päeva jooksul pärast manustamise katkestamist ja/või ravi lõpetamist
- patsient saab aru, et kui ravi ajal Lenalidomide Teva'ga 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 kogunud 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 saada;
- patsient on eelnimetatud tingimustega nõus.

Kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama vähemalt ühte tõhusat kontratseptsioonimeetodit vähemalt 4 ravidelise nädala jooksul, ravi kestel ja vähemalt kuni 4 nädala jooksul pärast ravi lenalidomiidiga, ning isegi ravi katkestamisel, välja arvatud juhul, kui patsient peab täielikult ja pidevalt kinni seksuaalvahekorra hoidumisest, mida kinnitatakse igal kuul. Kui tõhus kontratseptsioon puudub, tuleb patsient suunata vastava väljaõppega tervishoiuspetsialisti juurde 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 progesteroni sisaldavad ravimid (st desogestrel).

Lenalidomiidi kombinatsioonravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel ja vähemal määral lenalidomiidi monoterapiat saavatel hulgimüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel on suurenenud risk venoosse trombemboolia tekkeks, mistõttu ei ole kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid soovitatavad (vt ka lõik 4.5). Kui patsient juba kasutab kombineeritud suukaudset kontratseptsiooni, 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 kohalikule praktikale ja arstliku järelevalve tingimustes. See nõue hõlmab ka rasestumisvõimelisi naisi, kes hoiduvad täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra hoidumisest. 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 jooksul pärast ravi lõppu lenalidomiidiga ei ole patsientidel lubatud olla veredoonor.

Tervishoiutöötajad ja hooldajad peavad kandma blistri või kapsli käsitlemisel 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 tervishoiutöötajaid 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 ning 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 annustamisskeemidele (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 süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia) tekkeriski. Lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga täheldati venoosse trombemboolia riski vähem.

Hulgimüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomidega patsientide monoteeraapia lenalidomiidiga oli seotud venoosse trombemboolia (valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia) väiksema riskiga kui lenalidomiidi kombinatsioonravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Hulgimüeloomiga patsientidel suurendab lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi arteriaalse trombemboolia (eelkõige müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud) tekkeriski ja seda täheldati vähemal määral lenalidomiidi kombinatsioonravi korral melfalaani ja prednisooniga.

Arteriaalse tromboemboolia risk on väiksem hulгимüeloomiga patsientidel, kes said monoravi lenalidomiidiga, kui hulгимüeloomiga 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 tromboemboolia. Seetõttu peab olema ettevaatlik erütropoeesi stimuleerivate ravimite või muude tromboosiriski suurendavate ravimite (nt hormoonasendusravi) manustamisel hulгимüeloomiga 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 tromboemboolia 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 tromboembooliajuht, tuleb ravi katkestada ja alustada standardset antikoagulantravi. Kui patsient on antikoagulantravil stabiliseerunud ja tromboembooliajuhu 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 peamisteks 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. 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 hulгимüeloom: patsiendid, kes saavad säilitusravi lenalidomiidiga pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist

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

Kahes uuringus, milles hinnati lenalidomiidi säilitusravi esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogse tüviraku siirdamine, täheldati 4. raskusastme neutropeeniat kokku sagedamini lenalidomiidi säilitusravi rühmades, võrreldes rühmadega, kes said säilitusraviks platseebot (uuringus CALGB 100104 vastavalt 32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 16,4% vs. 0,7%). Raviga seotud neutropeenia

kõrvaltoimejuhtudest, mis põhjustasid ravi lõpetamise lenalidomiidiga, teatati vastavalt 2,2% uuringu CALGB 100104 patsientidest ja 2,4% uuringu IFM 2005-02 patsientidest. Mõlemas uuringus teatati 4. raskusastme febrilsest neutropeeniast samase 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 neutropeenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (uuringus CALGB 100104 vastavalt 37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 13,0% vs. 2,9%). Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik veritsemise tunnuste ja sümptomite, sealhulgas petehhiate ja ninaverejooksude suhtes, eriti kui patsient kasutab samal ajal ravimeid, mis võivad soodustada veritsemist (vt lõik 4.8 „Veritsemishäired“).

- Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom: patsiendid, 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 neutropeeniast 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 neljanädalast ravitsükli]), võrreldes 15% melfalaani/prednisooni/talidomiidi rühmas, vt lõik 4.8). 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode oli võrdlusrühmaga samavõrra (0,6 % rühmades Rd ja Rd18 lenalidomiidi/deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,7% melfalaani/prednisooni/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 hulgimüeloom: 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 lenalidomiidi rühmas koos järgneva lenalidomiidiga [MPR+R] ning melfalaani, prednisooni ja lenalidomiidi rühmas koos järgneva platseeboga [MPR+p], võrreldes 7,8% MPP+p rühma patsientidel; vt lõik 4.8). 4. raskusastme febrilse 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).

- Hulgimüeloom: 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/deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,6% platseebo/deksametasooniga ravitud patsientidel; vt lõik 4.8). Palavikuga kulgevaid 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoodide esines 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/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).

- Folikulaarne 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 hüpotüreooosi 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

Lenalidomiidil on struktuurilt sarnane talidomiidiga, mis tekitab teadaolevalt rasket perifeerset neuropaatiat. Lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga või lenalidomiidi monoravi korral või lenalidomiidi pikaajalisel kasutamisel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks perifeerse neuropaatia esinemissageduse suurenemist 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. Kasvaja lahustussündroomi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni on sageli täheldatud lenalidomiidiga ravitud kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL) patsientidel ning aeg-ajalt lümfoomidega patsientidel. Lenalidomiidiga ravimisel on teatatud kasvaja lahustussündroomi surmaga lõppenud juhtudest. Kasvaja lahustussündroomi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni oht on nendel patsientidel, kellel on enne ravi alustamist suur kasvajakoomus. Alustades selliste patsientide ravi lenalidomiidiga peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida, eriti esimese tsükli või annuse suurendamise ajal ning võtta kasutusele asjakohased ettevaatusabinõud. Kasvaja lahustussündroomist on harva teatatud lenalidomiidiga ravitud hulgimüeloomiga patsientidel ja ei ole teatatud lenalidomiidiga ravitud müelodüsplastiliste sündroomidega patsientidel.

- Folikulaarne lümfoom

Soovitatav on hoolikas jälgimine ja hindamine kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes. Kasvaja ägenemisreaktsioon võib jälgendada 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).

Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödeem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS-sündroom) (vt lõik 4.8). Ravimi määraja peab patsientidele kirjeldama nende reaktsioonide märke ja sümptomeid ning nad peavad nende sümptomite ilmnemisel kohe arstiabi otsima. Angioödeemi, anafülaktilise reaktsiooni, eksfoliativse või bulloosse lööbe tekkimisel või Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekroolüüsi või DRESSi kahtluse korral tuleb lenalidomiidi kasutamine katkestada ja seda ei tohi pärast nende reaktsioonide kadumist enam uuesti alustada. Teist liiki nahareaktsioonide tekkimisel, olenevalt nende raskusastmest, tuleb kaaluda lenalidomiidi kasutamise 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. Kui patsiendil on varem tekkinud seoses talidomiidi kasutamisega tugev lööve, ei tohi teda ravida lenalidomiidiga.

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 suurenemist (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 suurenemist (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 pahaloolumulise soliidtuumori esinemissagedus 100 inimaasta kohta 0,21...1,04 juhtu.

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

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

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

Madala ja 1. keskastme riskiga müelodüsplastilise sündroomi ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise risk

- Kariotüüp

Vereülekannetest sõltuvatel 5q deletsiooniga patsientidel seostatakse ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise riski ravieelsete näitajatega, sh komplekssete tsütogeneetiliste muutustega. Lenalidomiidi kahe kliinilise uuringu koondanalüüsis madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastiliste sündroomide ravi kohta oli ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise hinnanguline 2-aastane kumulatiivne risk suurim (38,6%) komplekssete tsütogeneetiliste muutustega patsientidel. Isoleeritud 5q deletsiooniga patsientidel oli hinnanguline 2-aastane ägedaks müeloidseks leukeemiaks 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 valgu immunohistokeemilist mõõtmist) ja IHC-p53-negatiivsetel patsientidel 3,6% (p=0,0038; vt lõik 4.8).

Teised primaarsed pahaloolumulised kasvajad follikulaarse lümfoomi korral

Kliinises uuringus retsidiveerunud/refraktoorse indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas follikulaarse lümfoomiga patsientidel teiste primaarsete pahaloolumuliste kasvajate tekkimise riski suurenemist lenalidomiidi/rituksimabi rühmas võrreldes platseebo/rituksimabi rühmaga ei täheldatud. Teise primaarse pahaloolumulise hematoloogilise kasvaja ägeda müeloidse lümfoomi tekkimist esines lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 100 inimaasta kohta 0,29 võrreldes 0,29-ga 100 inimaasta kohta platseebot/rituksimabi kasutanud patsientidel. Hematoloogiliste ja soliidtuumorite esinemissagedus teise primaarse pahaloolumulise kasvajana (välja arvatud mittemelanoomsed nahavähid) oli

lenalidomiidi/rituksimabi rühmas 100 inimaasta kohta 0,87 võrreldes 1,17-ga 100 inimaasta kohta platseebot/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 basaarakulisi nahavähke.

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

Maksa häired

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

Sageli teatati kõrvalekaltest maksafunktsiooni laboratoorseses näitajates, mis olid üldjuhul asümptomaatilised ja annustamise katkestamisel pöörduvad. Näitajate ravieelsete tasemetega 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 maksafunktsiooni häiretega.

Infektsioon koos neutropeeniaga või ilma

Hulgimüeloomiga patsientidel on soodumus infektsioonide, sh 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 ≥ 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, sh tõsised herpes zoster või B-hepatiidi viiruse (*hepatitis B virus*, HBV) reaktiveerumise juhud.

Mõned viiruse reaktiveerumise juhud lõppesid surmaga.

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

B-hepatiidi reaktiveerumisest on harva teatatud lenalidomiidiga ravitavatel patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega (HBV). Mõnel juhul on see progresseerunud ägedaks maksapuudulikkuseks, mille tõttu tuli ravi lenalidomiidiga lõpetada ja rakendada asjakohast viirusvastast ravi. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga tuleb määrata kindlaks B-hepatiidi viirusnakkuse olukord. Patsientide suhtes, kelle uuringutulemus näitab HBV-infektsiooni olemasolu, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravis pädeva arstiga.

Eelnevalt HBV-ga nakatunud patsientide, sh 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 (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) 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. Arstid peavad patsiente korrapäraselt jälgima ja arvestama diferentsiaaldiagnostikas PML-i võimalust patsientide puhul, kellel esinevad uued või süvenevad neuroloogilised sümptomid, kognitiivsed või käitumuslikud nähud või sümptomid. 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 (*polymerase chain reaction*, 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 hulgimüeloomiga 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 ≥ 2 või CLcr <60 ml/min korral. Patsientide võimekust taluda kombinatsioonravi lenalidomiidiga tuleb hoolikalt hinnata, arvestades nende vanust, ISS III staadiumi, ECOG PS ≥ 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. Soovitatav on nägemisvõimet regulaarselt jälgida.

Pulmonaalne hüpertensioon

Lenalidomiidiga ravitud patsientidel on teatatud pulmonaalse hüpertensiooni juhtudest, millest mõned on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata kardiopulmonaalse haiguse tunnuste ja sümptomite suhtes.

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Erütropoeesi stimuleerivate ravimite või teiste tromboosiohtu suurendavate ravimite (nt hormoonasendusravi) manustamisel hulgimüeloomiga 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, sh hormonaalsete kontratseptiivide, efektiivsuse languseni, kui lenalidomiidi manustatakse monoravimina. Deksametasoon on siiski teadaolevalt CYP3A4 nõrk indutseerija ja mõjutab tõenäoliselt ka teisi ensüüme ja kandurvalke.

Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemine ravi ajal ei ole välistatud. Raseduse vältimiseks peab rakendama tõhusaid meetmeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Varfariin

Mitmete lenalidomiidi 10 mg annuste koosmanustamine ei mõjutanud R- ja S-varfariini üksikannuse farmakokineetikat. Üksiku 25 mg varfariiniannuse koosmanustamine ei mõjutanud 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 rasestuma.

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, soovatakse 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 raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringus rottidega ei 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 käsitlemise võimet. Lenalidomiidi kasutamisel on teadaolevalt esinenud väsimust, pearinglust, unisust, peapööritust ja hägust nägemist. Seetõttu soovitatakse autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esmaselt diagnoositud hulgiuueloom: patsiendid, kes saavad pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist säilitusravi lenalidomiidiga

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

Uuringus IFM 2005-02 täheldati lenalidomiidiga säilitusravi saavatel patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: neutropeenia (60,8%), bronhiit (47,4%), kõhulahtisus (38,9%), nasofarüngiit (34,8%), lihasspasmid (33,4%), leukopeenia (31,7%), asteenia (29,7%), 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 hulgiuueloom: patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ning keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Uuringus SWOG S0777 täheldatud tõsised kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini ($\geq 5\%$) lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis intravenoosse bortesomiibi ja deksametasooniga, võrreldes lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniraviga, olid

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

Kõrvaltoimed, mida täheldati sagedamini lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis intravenoosse 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 hulgemüeloom: 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%), söögiisu vähenemine (23,1%), kõha (22,7%), palavik (21,4%) ja lihasspasmid (20,5%).

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom: 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%), kõha (24,0%), söögiisu vähenemine (23,7%) ja asteenia (22,0%).

Hulgemüeloom: 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 ja 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 topeptpimedas faasis manustati 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 5 mg, 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 10 mg ja 67 patsienti said platseebot.

Enamik kõrvaltoimeid tekkis lenalidomiidi ravi esimese 16 nädala jooksul.

Tõsised kõrvaltoimed on:

- 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 rühmas kui kontrollrühmas, olid neutropeenia (76,8%), trombotsütopeenia (46,4%), kõhulahtisus (34,8%), kõhukinnisus (19,6%), iiveldus (19,6%), kihelus (25,4%), lööve (18,1%), väsimus (18,1%) ja lihasspasmid (16,7%).

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 4 lisatud toetavas uuringus NHL-008 esinenud kõrvaltoimete andmed.

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

- 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 monoteraapia kokkuvõtlik tabel

Järgmine tabel põhineb andmetel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi uuringutest lenalidomiidi säilitusravi saanud patsientidega, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine. Kesksetes hulgimüeloomi uuringutes ei kohandatud andmeid ravi pikema kestuse suhtes lenalidomiidi ravirühmades, kus ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni vs. platseeborühmadega (vt lõik 5.1).

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

Organsüsteemi klass/ eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed/ esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud ^{◊,a} , ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeeniline infektsioon, bronhiit [◊] , gripp [◊] , gastroenteriit [◊] , sinusiit, nasofarüngiit, riniit <u>Sage</u> infektsioon [◊] , kuseteede	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud ^{◊,a} , neutropeeniline infektsioon <u>Sage</u> sepsis ^{◊,b} , baktereemia, kopsuinfektsioon [◊] , alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bronhiit [◊] , gripp [◊] ,

	infektsioon ^{◊,*} , alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon [◊]	gastroenteriit [◊] , vöötohatis [◊] , infektsioon [◊]
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<u>Sage</u> müelodüsplastiline sündroom ^{◊,*}	
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> neutropeenia ^{^,◊} , febrilne neutropeenia ^{^,◊} , trombotsütopeenia ^{^,◊} , aneemia, leukopeenia [◊] , lümfopeenia	<u>Väga sage</u> neutropeenia ^{^,◊} , febrilne neutropeenia ^{^,◊} , trombotsütopeenia ^{^,◊} , aneemia, leukopeenia [◊] , lümfopeenia <u>Sage</u> pansütopeenia [◊]
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> hüpokaleemia	<u>Sage</u> hüpokaleemia, dehüdratsioon
Närvisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> paresteesia <u>Sage</u> perifeerne neuropaatia ^c	<u>Sage</u> peavalu
Vaskulaarsed häired	<u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia ^{◊,*}	<u>Sage</u> süvaveeni tromboos ^{^,◊, d}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Väga sage</u> köha <u>Sage</u> düspnoe [◊] , rinorröa	<u>Sage</u> düspnoe [◊]
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus <u>Sage</u> oksendamine, ülakõhuvalu	<u>Sage</u> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	<u>Väga sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Väga sage</u> lööve, nahakuivus	<u>Sage</u> lööve, kihelus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Väga sage</u> lihasspasmid <u>Sage</u> müalgia, lihaste ja luustiku valu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> väsimus, asteenia, palavik	<u>Sage</u> väsimus, asteenia

[◊] Tõsised kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine.

* Kehtib ainult ravimi tõsiste kõrvaltoimete kohta.

[^] Vt lõik 4.8, „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“.

^a Kõrvaltoime üldtermin „kopsupõletikud“ hõlmab järgmisi eelistermineid: bronhopneumoonia, krupoosne kopsupõletik, *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud kopsupõletik, kopsupõletik, *Klebsiella pneumoniae* põhjustatud kopsupõletik, *Legionella* kopsupõletik, mükoplasma-kopsupõletik, pneumokokk-kopsupõletik, streptokokk-kopsupõletik, viiruslik kopsupõletik, kopsude häire, pneumoniit.

^b Kõrvaltoime üldtermin „sepsis“ hõlmab järgmisi eelistermineid: bakteriaalne sepsis, pneumokokk-sepsis, sepsis, septiline šokk, stafülokokk-sepsis.

^c Kõrvaltoime üldtermin „perifeerne neuropaatia“ hõlmab järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, polüneuropaatia.

^d Kõrvaltoime üldtermin „süvaveeni tromboos“ hõlmab järgmisi eelistermineid: süvaveeni tromboos, tromboos, venoosne tromboos.

Kokkuvõtlik tabel hulgiüloomi kombinatsioonravi kohta

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

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

Organsüsteemi klass/ eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<p><u>Väga sage</u> kopsupõletik^{0,00}, ülemiste hingamisteede infektsioon⁰, bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sh oportunistlikud infektsioonid)⁰, nasofarüngiit, farüngiit, bronhiit⁰, riniit</p> <p><u>Sage</u> sepsis^{0,00}, kopsuinfektsioon⁰⁰, kuseteede infektsioon⁰⁰, sinusiit⁰</p>	<p><u>Sage</u> kopsupõletik^{0,00}, bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sh oportunistlikud infektsioonid)⁰, tselluliit⁰, sepsis^{0,00}, kopsuinfektsioon⁰⁰, bronhiit⁰, hingamisteede infektsioon⁰⁰, kuseteede infektsioon⁰⁰, nakkuslik enterokoliit</p>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<p><u>Aeg-ajalt</u> basaalrakuline kartsinoom^{^0}, lamerakuline nahavähk^{^0,*}</p>	<p><u>Sage</u> äge müeloidne leukeemia⁰, müelodüsplastiline sündroom⁰, lamerakuline naha kartsinoom^{^0,*}</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> T-rakuline äge leukeemia⁰, basaalrakuline kartsinoom^{^0}, kasvaja lahustussündroom</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia^{^0,00}, trombotsütopeenia^{^0,00}, aneemia⁰, hemorraagiline häire[^], leukopeenia, lümfopeenia</p> <p><u>Sage</u> febriilne neutropeenia^{^0}, pantsütopeenia⁰</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> hemolüüs, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, hemolüütiline aneemia</p>	<p><u>Väga sage</u> neutropeenia^{^0,00}, trombotsütopeenia^{^0,00}, aneemia⁰, leukopeenia, lümfopeenia</p> <p><u>Sage</u> febriilne neutropeenia^{^0}, pantsütopeenia⁰, hemolüütiline aneemia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> hüperkoagulatsioon, koagulopaatia</p>
Immuunsüsteemi häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> ülitundlikkus[^]</p>	
Endokriinsüsteemi häired	<p><u>Sage</u> hüpotüreos</p>	

Ainevahetus- ja toitumishäired	<p><u>Väga sage</u> hüpokaleemia^{◊,◊◊}, hüperglükeemia, hüpokaltseemia[◊], hüponatreemia[◊], dehüdratsioon^{◊◊}, söögiisu vähenemine^{◊◊}, kehakaalu langus</p> <p><u>Sage</u> hüpomagneseemia hüperurikeemia, hüpokaltseemia⁺</p>	<p><u>Sage</u> hüpokaleemia^{◊,◊◊}, hüperglükeemia, hüpokaltseemia[◊], suhkurtõbi[◊], hüpofosfateemia, hüponatreemia[◊], hüperurikeemia, podagra, dehüdratsioon^{◊◊}, söögiisu vähenemine^{◊◊}, kehakaalu langus</p>
Psühhiaatrilised häired	<p><u>Väga sage</u> depressioon, unetus</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> libiido kadu</p>	<p><u>Sage</u> depressioon, unetus</p>
Närvisüsteemi häired	<p><u>Väga sage</u> perifeersed neuropaatiad, paresteesia, pearinglus^{◊◊}, treemor, maitsetundlikkuse häire, peavalu</p> <p><u>Sage</u> ataksia, tasakaaluhäired, süngoop^{◊◊}, neuralgia, düsesteesia</p>	<p><u>Väga sage</u> perifeersed neuropaatiad^{◊◊}</p> <p><u>Sage</u> aju-veresoonkonna häire[◊], pearinglus^{◊◊}, süngoop^{◊◊}, neuralgia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koljusisene verejooks[^], transitoorne isheemiline atakk, tserebraalne isheemia</p>
Silma kahjustused	<p><u>Väga sage</u> katarakt, nägemise hägustumine</p> <p><u>Sage</u> vähenenud nägemisteravus</p>	<p><u>Sage</u> katarakt</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> nägemise kadumine</p>
Kõrva ja labürindi kahjustused	<p><u>Sage</u> kurtus (sh kuulmislangus), tinnitus</p>	
Südame häired	<p><u>Sage</u> kodade virvendus^{◊,◊◊}, bradükardia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> arütmia, QT-intervalli pikenemine, kodade laperdus, ventrikulaarsed ekstrasüstolid</p>	<p><u>Sage</u> müokardiinfarkt (sh äge)^{^,◊}, kodade virvendus^{◊,◊◊}, südame paispuudulikkus[◊], tahhükardia, südamepuudulikkus^{◊,◊◊}, müokardi isheemia[◊]</p>
Vaskulaarsed häired	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud[^], valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia^{^,◊,◊◊}, hüpotensioon^{◊◊}</p> <p><u>Sage</u> hüpotensioon[◊], ekhümoos[^]</p>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Sage</u> vaskuliit, hüpotensioon^{◊◊}, hüpertensioon</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> isheemia, perifeerne isheemia, tserebraalne venoosne siinustromboos</p>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p><u>Väga sage</u> düspnoe^{◊,◊◊}, ninaverejooks[^], köha</p> <p><u>Sage</u></p>	<p><u>Sage</u> respiratoorne distress[◊], düspnoe^{◊,◊◊}, pleuravalu^{◊◊}, hüpoksia^{◊◊}</p>

	<u>düsfoonia</u>	
Seedetrakti häired	<p><u>Väga sage</u> kõhulahtisus^{◊,◊◊}, kõhukinnisus[◊], kõhuvalu^{◊◊}, iiveldus, oksendamine^{◊◊}, düspepsia, suukuivus, stomatiit</p> <p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks (sh pärakuverejooks, hemorroidide veritsemine, peptilise haavandi veritsemine ja igemete veritsemine)^{^,◊◊}, düsfaagia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koliit, tüfliit</p>	<p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks^{^,◊,◊◊}, peensoole sulgus^{◊◊}, kõhulahtisus^{◊◊}, kõhukinnisus[◊], kõhuvalu^{◊◊}, iiveldus, oksendamine^{◊◊}</p>
Maksa ja sapiteede häired	<p><u>Väga sage</u> alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine</p> <p><u>Sage</u> maksarakkude kahjustus^{◊◊}, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides[◊], hüperbilirubineemia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus[^]</p>	<p><u>Sage</u> kolestaas[◊], hepatotoksilisus, maksarakkude kahjustus^{◊◊},alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides[◊]</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus[^]</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><u>Väga sage</u> lööbed^{◊◊}, sügelus</p> <p><u>Sage</u> nõgestõbi, hüperhidroos, nahakuivus, naha hüperpigmentatsioon, ekseem, erüteem</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega^{◊◊}, nahavärvuse muutused, valgusülitundlikkuse reaktsioon</p>	<p><u>Sage</u> lööbed^{◊◊}</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega^{◊◊}</p>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<p><u>Väga sage</u> lihasnõrkus^{◊◊}, lihasspasmid, luuvalu[◊], lihaste, luustiku ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (sh seljavalu^{◊,◊◊}), valu jäsemetes, müalgia, artralgiat[◊]</p> <p><u>Sage</u> liigeste turse</p>	<p><u>Sage</u> lihasnõrkus^{◊◊}, luuvalu^{◊◊}, lihaste, luustiku ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (sh seljavalu^{◊,◊◊})</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> liigeste turse</p>
Neerude ja kuseteede häired	<p><u>Väga sage</u> neerupuudulikkus (sh äge)^{◊,◊◊}</p> <p><u>Sage</u> hematuuria[^], kusepeetus,</p>	<p><u>Aeg-ajalt</u> neerutorukete nekroos</p>

	kusepidamatus <u>Aeg-ajalt</u> omandatud Fanconi sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Sage</u> erektsioonihäire	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> väsimus ^{0,00} , turse (sh perifeerne turse), palavik ^{0,00} , asteenia, gripitaoline haigestumine (sh palavik, köha, lihasvalu, lihaste ja luustiku valu, peavalu ning külmavärinad) <u>Sage</u> valu rindkeres, letargia	<u>Väga sage</u> väsimus ^{0,00} <u>Sage</u> perifeerne turse, palavik ^{0,00} , asteenia
Uuringud	<u>Väga sage</u> aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres <u>Sage</u> C-reaktiivse valgu taseme tõus	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<u>Sage</u> kukkumine, pöritus [^]	

⁰⁰ Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel kliinilistes uuringutes tõsisena esinenud kõrvaltoimed lenalidomiidi kasutamisel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga.

[^] Vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“.

⁰ Tõsisena teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes hulgemüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga või melfalaani ja prednisooniga.

⁺ Kehtib ainult tõsiste kõrvaltoimete kohta.

^{*} Lamerakulist nahavähki esines kliinilistes uuringutes varem ravitud müeloomiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega.

^{**} Lamerakulist naha kartsinoomi esines kliinilises uuringus esmaselt diagnoositud müeloomiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega.

Kokkuvõtlik tabel monoteeraapia kohta

Järgnevad tabelid on koostatud andmete põhjal, mis on kogutud müelodüsplastiliste sündroomide monoteeraapia peamistest kliinilistest uuringutest.

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

Organsüsteemi klass/ eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed/ esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Väga sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sh oportunistlikud infektsioonid) ⁰	<u>Väga sage</u> kopsupõletik ⁰ <u>Sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sh oportunistlikud infektsioonid) ⁰ , bronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia ^{^,0} , neutropeenia ^{^,0} , leukopeeniad	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia ^{^,0} , neutropeenia ^{^,0} , leukopeeniad <u>Sage</u> febriilne neutropeenia ^{^0}

Endokriinsüsteemi häired	<u>Väga sage</u> hüpotüreos	
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine <u>Sage</u> hemokromatoos, kehakaalu langus	<u>Sage</u> hüperglükeemia [◊] , söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired		<u>Sage</u> meeleolu muutus ^{◊,~}
Närvisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> pearinglus, peavalu <u>Sage</u> paresteesia	
Südame häired		<u>Sage</u> äge müokardiinfarkt ^{^,◊} , kodade virvendus [◊] , südamepuudulikkus [◊]
Vaskulaarsed häired	<u>Sage</u> hüpertensioon, hematoom	<u>Sage</u> venoosse trombemboolia juhud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia ^{^,◊}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Väga sage</u> ninaverejooks [^]	
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus [◊] , kõhuvalu (sh ülakõhus), iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus <u>Sage</u> suukuivus, düspepsia	<u>Sage</u> kõhulahtisus [◊] , iiveldus, hambavalu
Maksa ja sapiteede häired	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates
Naha ja nahaaluskoekahjustused	<u>Väga sage</u> lööve, nahakuivus, kihelus	<u>Sage</u> lööve, kihelus
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, lihaste ja luustiku valu (sh seljavalu [◊] ja jäsmevalu), artralgiat, müalgia	<u>Sage</u> seljavalu [◊]
Neerude ja kuseteede häired		<u>Sage</u> neerupuudulikkus [◊]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> väsimus, perifeerne turse, gripitaoline haigestumine (sh palavik, köha, farüngiit, müalgia, lihaste ja luustiku valu, peavalu)	<u>Sage</u> palavik
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		<u>Sage</u> kukkumine

[^] Vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused“.

[◊] 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 esinenud sagedusega.

Müelodüsplastiliste sündroomide puhul kasutatud algoritm:

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

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

Organsüsteemi klass/ eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed/ esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Väge sage</u> ülemiste hingamisteede infektsioon <u>Sage</u> kopsupõletik [◊] , gripp, bronhiit, sinusiit, kuseteede infektsioon	<u>Sage</u> kopsupõletik [◊] , sepsis [◊] , kopsuinfektsioon, bronhiit, gastroenteriit, sinusiit, kuseteede infektsioon, tselluliit [◊]
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid	Väga sage kasvaja ägenemisreaktsioon [^] Sage lamerakuline nahakartsinoom ^{◊,^,+}	<u>Sage</u> basaalrakuline kartsinoom ^{^,◊}
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> neutropeenia ^{^,◊} , aneemia [◊] , trombotsütopeenia [^] , leukopeenia ^{**} , lümfopeenia ^{***}	<u>Väga sage</u> neutropeenia ^{^,◊} <u>Sage</u> aneemia [◊] , trombotsütopeenia [^] , febrilne neutropeenia [◊] , pantsütopeenia, leukopeenia ^{**} , lümfopeenia ^{***}
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine, hüpokaleemia <u>Sage</u> hüpofosfateemia, dehüdratsioon [◊]	<u>Sage</u> dehüdratsioon, hüperkaltseemia [◊] , hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüperurikeemia
Psühhiaatrilised häired	<u>Sage</u> depressioon, unetus	
Närvisüsteemi häired	<u>Väga sage</u> peavalu, pearinglus <u>Sage</u> perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia	<u>Sage</u> sünkoop
Südame häired	<u>Aeg-ajalt</u>	

	arütmia [◊]	
Vaskulaarsed häired	<u>Sage</u> hüpotensioon	<u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia ^{^,◊} , hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage düspnoe [◊] , köha <u>Sage</u> orofarüngeaalne valu, düsfoonia	<u>Sage</u> düspnoe [◊]
Seedetrakti häired	<u>Väga sage</u> köhuvalu [◊] , kõhulahtisus, köhukinnisus, iiveldus, oksendamine, düspepsia <u>Sage</u> valu ülakõhus, stomatiit, suukuivus	<u>Sage</u> köhuvalu [◊] , kõhulahtisus, köhukinnisus, stomatiit
Naha ja nahaaluskoekahjustused	<u>Väga sage</u> lööve [*] , sügelus <u>Sage</u> nahakuivus, öine higistamine, erüteem	<u>Sage</u> lööve [*] , sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, seljavalu, artralgia <u>Sage</u> jäsemevalu, lihasnõrkus, lihaste ja luustiku valu, müalgia, kaelavalu	<u>Sage</u> lihasnõrkus, kaelavalu
Neerude ja kuseteede häired		<u>Sage</u> äge neerukahjustus [◊]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Väga sage</u> palavik, väsimus, asteenia, perifeerne turse <u>Sage</u> halb enesetunne, külmavärinad	<u>Sage</u> väsimus, asteenia
Uuringud	<u>Väga sage</u> alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine <u>Sage</u> kehakaalu langus, vere bilirubiinisalduse tõus	

[^] Vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”.

Folikulaarse 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 (ohutusalane 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 (ohutusalane 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 (ohutusalane populatsioon).

3. faasi ühe rühmaga uuring FL:

- NHL-008 kõrvaltoimed – kõik raviga seotud kõrvalnähud $\geq 5,0\%$ -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 valgeliblede arvu vähenemist.
- *** Lümfopeenia hõlmab lümfopeeniat 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 5. Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast turuletulekut lenalidomiidiga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass/ eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3...4. raskusastme kõrvaltoimed/ esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	<u>Teadmata</u> viirusinfektsioonid, sh <i>herpes zoster</i> ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine	<u>Teadmata</u> viirusinfektsioonid, sh <i>herpes zoster</i> ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		<u>Harv</u> kasvaja lahustussündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>Teadmata</u> omandatud hemofiilia	
Immuunsüsteemi häired	<u>Teadmata</u> siiratud soliidorgani äratõuge	
Endokriinsüsteemi häired	<u>Sage</u> hüpertüreoos	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Aeg-ajalt</u> pulmonaalne hüpertensioon	<u>Harv</u> pulmonaalne hüpertensioon <u>Teadmata</u> interstitsiaalne pneumoniit
Seedetrakti häired		<u>Teadmata</u> pankreatiit, seedetrakti perforatsioon (sh divertikulaarne, soole ja jämesoole perforatsioon) [^]
Maksa ja sapiteede häired	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus [^] , toksiline hepatiit [^] , tsütolüütiline hepatiit [^] , kolestaatiline hepatiit [^] , tsütolüütilise/kolestaatilise hepatiidi segavorm [^]	<u>Teadmata</u> äge maksapuudulikkus [^] , toksiline hepatiit [^]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		<u>Aeg-ajalt</u> angioödeem <u>Harv</u> Stevensi-Johnsoni sündroom [^] , epidermise toksiline nekrolüüs [^] <u>Teadmata</u> leukotsütoklastiline vaskuliit, reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete

[^] 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 hulgemüeloom: patsiendid, 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 kõrvaltoime juhtudest, 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 säilitusravi platseebogarühmaga (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 hulgemüeloom: patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ning keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga

Uuringus SWOG S0777 täheldati 4. astme neutropeeniat 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 hulgemüeloom: patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga 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%-ga MPT rühmas).

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

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

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga 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 febrilset neutropeenia suuremat tekkesagedust (1,7% MPR+R/MPR+p rühmades ja 0,0% MPP+p rühmas).

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga 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%).

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

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

Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulgemüeloomiga 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 febrilise 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).

- 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 febrilist 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 hulgemüeloomiga patsientidel ja vähemal määral lenalidomiidi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga hulgemüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomidega 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 (ninvarejooks), seedetrakti häired (igemete veritsemine, hemorroidide veritsemine, pärakuverejooks), neerude ja kuseteede häired (hematuuria), vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused (nahakontusioon) ning vaskulaarsed häired (ekhümoos).

Allergilised reaktsioonid ja rasked nahareaktsioonid

Lenalidomiidi kasutamisel on teatatud allergiliste reaktsioonide juhtudest, k.a angioödem, anafülaktiline reaktsioon ja rasked nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ning DRESS. Kirjanduses on mainitud lenalidomiidi ja talidomiidi vahelise ristreaktsiooni võimalust. Patsiente, kellel talidomiid on varasemalt põhjustanud raske lööbe, ei tohi lenalidomiidiga ravida (vt lõik 4.4).

Teine primaarne pahaloomuline kasvaja

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

Äge müeloidne leukeemia

- 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). Sellist suurenemist ei täheldatud kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kes said lenalidomiidi kombinatsioonis deksametasooniga, võrreldes talidomiidi kasutamisega kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga.

- Müelodüsplastilised sündroomid

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

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

Maksahäired

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

Rabdomüolüüs

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

Kilpnäärmehäired

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

Kasvaja ägenemisreaktsioon ja kasvaja lahustussündroom

Uuringus MCL-002 tekkis kasvaja ägenemisreaktsioon ligikaudu 10% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 0% kontrollrühmas. Enamik juhtudest tekkis 1. tsüklis, kõik olid hinnanguliselt seotud raviga ja enamiku raskusaste oli teatistes 1. või 2. Kasvaja ägenemisreaktsiooni risk võib olla patsientidel, kellel mantelrakulise lümfoomi rahvusvahelise prognostilise indeksi (MIPI) väärtus on haiguse diagnoosimisel kõrge või suuremõõtmelise kasvaja korral (vähemalt üks kahjustus pikima diameetriga ≥ 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. tsükli. Uuringus MCL-001 ei teatud 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 teatud 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 www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lenalidomiidi üleannustamise kohta patsientidele spetsiifiline kogemus puudub, kuigi varieeruvate annustega uuringutes on mõnele 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-alkude 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 pärsib täpsemalt teatud hematopoeetiliste kasvajakarakude (k.a hulgemüeloomi plasmavähirakud, follikulaarse lümfoomi kasvajakarakud ja 5. kromosoomi deletsiooniga rakud) proliferatsiooni ja suurendab nende apoptoosi, suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud) vahendatud immuunsust ning NK-, T- ja NKT-rakkude arvu. 5q deletsioonist tingitud müelodüsplastiliste sündroomide puhul pärssis lenalidomiid selektiivselt ebanormaalselt klooni, suurendades 5q deletsiooniga rakkude apoptoosi.

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

Lenalidomiidi toimemehhanism hõlmab ka muid toimeid, nagu antiangiogeneeni ja erütropoese stimuleeriv toime. Lenalidomiid pärsib angiogeneesi, blokeerides endoteelirakkude migratsiooni ja adhesiooni ning mikroveresoonte formeerumist, võimendab lootehemoglobiini tootmist CD34+ vereloome tüvirakkudes ning pärsib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF- α ja IL-6) tootmist monotsüütides.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom

- Lenalidomiidiga säilitusravi 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 hulgemüeloom, 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. kuni 28. päeval (mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel 15 mg-ni üks kord ööpäevas) ning ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni.

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

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

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

Tabel 6. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest

	Lenalidomiid (N=231)	Platseebo (N=229)
PFS uurijate hinnangu põhjal		
PFS mediaanne ^a kestus kuudes (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; p-väärtus ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
PFS-i mediaanne ^a kestus kuudes (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; p-väärtus ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Üldine elulemus		
OS mediaanne ^a kestus kuudes (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8-aastane elulemusmäär, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-väärtus ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Järelkontroll		
Mediaan ^f (min, max) kuudes: kõik elusolevad patsiendid	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI=usaldusintervall; HR=riskitiheduste suhe; max=maksimaalne; min=minimaalne; NE=mittehinnatav; 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 lahtipitserimisel läksid üle enne haiguse progresseerumist, ei võetud arvesse teise astme ravina.

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

Andmete lõppkuupäevad: 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. kuni 28. päeval, mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel 15 mg-ni üks kord ööpäevas), millele järgnes 2 tsüklit lenalidomiidi konsolideerimist (25 mg ööpäevas 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval). Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Uuringu pimemeetod 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) lenalidomiidi rühmas ja 22,8 kuud (95% CI 20,7; 27,4) platseeborühmas.

PFS 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 lenalidomiidi rühmas 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 lenalidomiidi rühmas 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 lenalidomiidi rühmas 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 algele ravile, millele järgnes Rd ravi kuni haiguse progresseerumiseni varem ravimata hulгимüeloomiga 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 tsüklitena lenalidomiidi 25 mg ööpäevas suu kaudu 1...14. päeval, bortesomiibi intravenoosselt 1,3 mg/m² 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 tsüklitena 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 tsüklitena: 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 (PFS) 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 (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Mediaanne üldine PFS oli RVd rühmas 42,5 kuud (95% CI 34,0; 54,8) võrreldes 29,9 kuuga (95% CI 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 7. Täheldati RVd paremust olenemata sobivusest tüvirakkude siirdamiseks.

Tabel 7. Üldiste efektiivsuse andmete kokkuvõte

	Esmane ravi	
	RVd (3-nädalased tsüklid x 8) (N = 263)	Rd (4-nädalased tsüklid x 6) (N = 260)
PFS ravivastuse IRAC hinnangul (kuudes)		
Mediaanne ^a PFS, kuudes (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR (95% CI) ^c ; p-väärtus ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Üldine elulemus (kuudes)		
Mediaanne ^a OS, kuudes (95% CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR (95% CI) ^c ; p-väärtus ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Ravivastus^f – n (%)		
Üldine ravivastus: täielik ravivastus,	199 (75,7)	170 (65,4)

väga hea osaline ravivastus või osaline ravivastus		
≥ väga hea osaline ravivastus	153 (58,2)	83 (31,9)
Järelkontroll (kuudes)		
Mediaan ^c (min, max): kõik patsiendid	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; IRAC - sõltumatu otsustuskomitee; max = maksimaalne; min = minimaalne; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; PFS = progresseerumivaba 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 arvutati alates juhuslikustamise kuupäevast.

Andmekogumise lõppkuupäev = 1. dets. 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% CI 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, randomiseeritud, avatud 3 rühmaga uuringus (MM-020) vähemalt 65-aastastel või vanematel patsientidel või patsientidel vanuses alla 65 aasta, kellele ei tehtud tüviraku siirdamist, sest nad keeldusid sellest või see ei olnud teostatav maksumuse tõttu või muudel põhjustel. Uuringus (MM-020) võrreldi 2 erineva kestusega kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga (kuni haiguse progresseerumiseni (Rd-rühm) või kuni kaheksateist 28-päevast tsüklit (72 nädalat, Rd18-rühm) ja kombinatsioonravi melfalaani, prednisooni ja talidomiidiga (MPT), mida manustati maksimaalselt kaksteist 42-päevast tsüklit (72 nädalat). Patsiendid jagati juhuvalikuna (1:1:1) ühte kolmest ravirühmast. Patsiendid kihitati juhuvaliku käigus vanuse (≤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 väikeses annuses).

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

PFS, PFS2 ja üldise elulemuse uuendatud analüüsi tulemused andmete kogumise lõppkuupäevaga 3. märts 2014, kui kõikide elusolevate uuritavate mediaanne järelkontrolli kestus oli 45,5 kuud, on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest

	Rd (N=535)	Rd18 (N=541)	MPT (N=547)
PFS uurija hinnangu põhjal (kuud)			
PFS mediaanne ^a kestus, kuudes (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR (95% CI) ^c ; p-väärtus ^d			
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		
PFS2^e (kuud)			
PFS2 mediaanne ^a kestus, kuudes (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR (95% CI) ^c ; p-väärtus ^d			
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		
Üldine elulemus, (kuud)			
Mediaanne ^a OS, kuudes (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR (95% CI) ^c ; p-väärtus ^d			
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		
Järelkontroll (kuud)			
Mediaan ^f (min, max), kõik patsiendid	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Müeloomi ravivastus^g, n (%)			
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: CR, VGPR või PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Ravivastuse kestus (kuud)^h			
Mediaan ^a (95% usaldusintervall) ^b	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=riskitiheduste suhe; IMWG=rahvusvaheline müeloomi töörihm; 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 Andmete kogumise lõppkuupäev: 24. mai 2013.

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

Lenalidomiidi ohutust ja efektiivsust hinnati 3. faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltblindmeetodil 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 tsükli. Patsiendid jagati juhuvalikuna 3 ravirühma suhtega 1:1:1. Patsiendid kihitati

juhuvaliku käigus vanuse (≤ 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 (PFS). Uuringusse kaasati kokku 459 patsienti, kellest 152 patsienti jagati juhuvalikuna MPR+R rühma, 153 patsienti MPR+p rühma ja 154 patsienti MPp+p rühma. Patsientide demograafilised andmed ja haigusega seotud ravieelsed näitajad olid kõigis 3 rühmas hästi tasakaalus; ligikaudu 50% igasse rühma kaasatud patsientidest olid järgmiste näitajatega: haiguse III staadium ISS määratluse alusel ja kreatiniini kliirens < 60 ml/min. Vanuse mediaan rühmades MPR+R ja MPR+p3 oli 71 aastat ja rühmas MPp+p 72 aastat.

PFS, PFS2, üldise elulemuse analüüsi andmed kuni aprillini 2013 saadud andmete põhjal, kui kõikide elusolevate uuritavate mediaanne järelkontrolli aeg oli 62,4 kuud, on esitatud tabelis 9.

Tabel 9 Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest

	MPR+R N=152	MPR+p N=153	MPp+p N=154
PFS uurijate hinnangu põhjal (kuud)			
PFS mediaanne ^a 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		
PFS2 – (kuud)^{a, b}			
PFS2 mediaanne ^a 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		
Üldine elulemus (kuud)			
Mediaanne ^a OS, kuudes (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR (95% CI); p-väärtus			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Järelkontroll (kuud)			
Mediaan (min, max): kõik patsiendid	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Müeloomi ravivastus uurija hinnangu põhjal n (%)			
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)
Ravivastuse (täielik+osaline) kestus uurija hinnangu põhjal (kuud)			
Mediaan ^a (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=riskitiheduste suhe; M=melfalaan; NE=mittehinnatav; OS=üldine elulemus; p=platseebo; P=prednisoon; PD=progresseeruv haigus; PR=osaline ravivastus; R=lenalidomiid; SD=stabiilne haigus; VGPR=väga hea osaline ravivastus.

^a Mediaan põhineb hinnangul Kaplan-Meieri meetodil.

^b PFS2 (uurimuslik tulemusnäitaja) määratleti kõikide randomiseeritud patsientide (ravikavatsuslik populatsioon) puhul ajana randomiseerimisest kuni 3. valiku müeloomiravi (AMT) alustamiseni või surmani

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomi näidustust toetavad uuringud

Avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline 3. faasi uuring (ECOG E4A03) hõlmas 445 patsienti, kellel oli esmaselt diagnoositud hulгимüeloom; 222 patsienti jagati juhuvalikuna lenalidomiidi/väikeses annuses deksametasooni rühma ning 223 patsienti lenalidomiidi/tavaannuses deksametasooni rühma. Lenalidomiidi/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/tavaannuses deksametasooni rühmas.

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

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

Hulгимüeloom, mida on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes 3. faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltblindas ja platseebokontrolli ning paralleelgruppidega uuringus (MM-009 ja MM-010), kus varasemat ravi saanud hulгимüeloomiga patsientidele manustati kas lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi või ainult deksametasooni. 353 patsiendist, keda raviti uuringutes MM-009 ja MM-010 lenalidomiidi/deksametasooniga, olid 45,6% 65-aastased või vanemad. Uuringutes MM-009 ja MM-010 hinnatud 704 patsiendist olid 44,6% 65-aastased või vanemad.

Mõlemas uuringus võtsid lenalidomiidi/deksametasoonigrupi (len/dex) patsiendid iga 28-päevase ravitsükli vältel 25 mg lenalidomiidi 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 efektiivsusnäitajaks oli haiguse progresseerumiseni (*time to progression*, TTP) kulunud aeg. MM-009 uuringus hinnati kokku 353 patsienti, neist 177 len/dex grupis ja 176 platseebo/dex grupis. MM-010 uuringus hinnati kokku 351 patsienti, neist 176 len/dex grupis ja 175 platseebo/dex grupis.

Mõlemas uuringus olid len/dex grupi ja platseebo/dex 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 len/dex kombinatsioonravi oli peamise efektiivsusnäitaja, 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 len/dex grupis oluliselt kõrgemad kui platseebo/dex grupis. Nende analüüside tulemused viisid hiljem mõlema uuringu lahtipitseeerimisele, et võimaldada platseebo/dex grupi patsientidele ravi len/dex kombinatsiooniga.

Tehti pikendatud jälgimisperioodi efektiivsuse analüüs, milles jälgimisperioodi mediaan oli 130,7 nädalat. Tabelis 10 on kokku võetud uuringute MM-009 ja MM-010 jälgimisperioodi efektiivsuse analüüside koondtulemused.

Selles pikaajalises uuringujärgses koondanalüüsis oli len/dex grupi ($n=353$) TTP mediaan 60,1 nädalat (95% CI: 44,3; 73,1) ja platseebo/dex grupis ($n=351$) 20,1 nädalat (95% CI: 17,7; 20,3). Progresseerumisvaba elulemusaja mediaan oli len/dex ravitud patsientidel 48,1 nädalat (95% CI: 36,4; 62,1) ja platseebo/dex ravitud patsientidel 20,0 nädalat (95% CI: 16,1; 20,1). Ravikestuse mediaan oli len/dex grupis 44,0 nädalat (miinimum: 0,1, maksimum: 254,9) ja platseebo/dex grupis 23,1 nädalat (miinimum: 0,3, maksimum: 238,1). Täieliku ravivastuse (CR), osalise ravivastuse (PR) ja üldise ravivastuse (CR+PR) määrad on mõlemas uuringus len/dex grupis oluliselt kõrgemad kui platseebo/dex grupis. Uuringute pikaajalise jälgimisperioodi koondandmete järgi on üldise elulemuse mediaan len/dex grupis 164,3 nädalat (95% CI: 145,1, 192,6) võrreldes 136,4 nädalaga (95% CI: 113,1, 161,7) platseebo/dex grupis. Vaatamata sellele, et 170 patsienti 351-st, kes varem kuulusid platseebo/dex gruppi, hakkasid pärast haiguse progresseerumist või uuringu lahtipitseeerimist saama ravi lenalidomiidiga, näitas üldise elulemuse koondanalüüs, et len/dex korral on elulemuse näitajad oluliselt paremad kui platseebo/dex korral (HR =0,833, 95% CI=[0,687; 1,009], $p=0,045$).

Tabel 10. Efektiivsusanalüüsi tulemuste kokkuvõte pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks – uuringute MM-009 ja MM-010 koondandmed (vastavalt 23. juuliks 2008 ja 2. märtsiks 2008)

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

^a: Kahesuunaline logaritmiline astaktest ravirühmade elulemusaja kõverate võrdlemiseks

^b: Kahesuunaline pidevkorrektsiooniga hii-ruut test

Müelodüsplastilised sündroomid

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust hinnati 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilistest sündroomidest põhjustatud, vereülekannetest sõltuva aneemiaga patsientidel teiste tsütogeneetiliste häirete olemasolul või ilma, kahes peamises uuringus: 3. faasi mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga, 3 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, 5 mg või platseebot, seisnes esmane efektiivsuse analüüs vereülekandest sõltumatu ravivastuse määra võrdluses lenalidomiidi 5 mg ja 10 mg ning platseeborühmade vahel (topeltpime faas 16 kuni 52 nädalat ja avatud faas kokku 156 nädalat). Patsientidel, kellel 16 nädala pärast ei leitud minimaalsetki erütrotsütaarset ravivastust, katkestati ravi. Patsientidel, kellel oli kas või vähene erütrotsütaarne ravivastus, võis jätkata ravi kuni erütrotsütaarse retsidiivi tekkimiseni, haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientidel, kellele manustati algul platseebot või 5 mg lenalidomiidi ja kellel ei saavutatud pärast 16-nädalast ravi minimaalsetki erütrotsütaarset ravivastust, lubati üle minna platseebolt 5 mg lenalidomiidile või jätkata ravi lenalidomiidiga suuremas annuses (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 11. Kokkuvõtte efektiivsuse tulemustest – uuringud MDS-004 (topeltpime faas) ja MDS-003, ravikavatsuslik populatsioon

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

[†] Uuritavad, keda raviti lenalidomiidiga annuses 10 mg 28-päevaste tsüklite 21 päeva.

^{††} 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 vereülekanetest (> 182 päeva) võrreldes platseeboga (55,1% vs 6,0%). 47 patsiendist, kellel oli tsütogeneetilise häirena isoleeritud 5q deletsioon ja keda raviti 10 mg lenalidomiidiga, saavutas 27 patsienti (57,4%) sõltumatus erütrotsüütide transfusioonist.

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

Uuringu täiendavad tulemusnäitajad olid tsütogeneetiline ravivastus (10 mg ravirühmas täheldati suuremaid ja väiksemaid tsütogeneetilisi ravivastuseid vastavalt 30,0% ja 24,0% uuringus osalejatest), tervisega seotud elukvaliteedi hindamine (*Health Related Quality of Life, 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 sõltumatuse vereülekannetest (> 182 päeva). Mediaanne aeg sõltumatuseni vereülekannetest oli 4,1 nädalat. Vereülekannetest sõltumatuse 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 u Health Related Quality of Life uuringutesse MDS-003 (72,9%) ja MDS-004 (52,7%) kaasatud patsientidest olid varem kasutanud erütropoese stimuleerivaid aineid.

Follikulaarne lümfoom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis rituksimabiga võrreldes rituksimabi kasutamisega koos platseeboga hinnati retsidiveerunud/refraktoorse indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga, sealhulgas follikulaarse lümfoomiga patsientidel 3. faasi mitmekesuselises, 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 marginaalsoonil lümfoom või 1., 2. või 3a astme follikulaarne lümfoom (CD20+ vooltsütomeetria või histokeemilise analüüsiga), randomiseeriti suhtega 1:1. Uuringu osalejaid oli varem ravitud vähemalt ühe süsteemse keemiaravi, immuunravi või kemoimmuunraviga.

Lenalidomiidi manustati korduvate 28-päevaste tsükli 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/m² 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 uuringu osalejatel, kellel oli retsidiveerunud/refraktoorne 1., 2. või 3a astme follikulaarne lümfoom või marginaalsoonil lümfoom. Efektiivsuse kindlaksmääramisel oli esmaseks tulemusnäitajaks progresseerumisvaba elulemus (PFS), mida sõltumatu hindamiskomitee hindas 2007. aasta rahvusvahelise tööühma (*International Working Group*, IWG) kriteeriumite põhjal, kuid ilma positronemissioontomograafiaga (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 marginaalsooniga lümfoomiga patsientidel saadud tulemused näitasid, et mediaanse järelkontrolli kestusega 28,3^okuud saavutati uuringu esmane tulemusnäitaja, PFS, riskitiheduste suhtega (HR) (95% CI 0,45 (0,33; 0,61) p-väärtus < 0,0001). Efektiivsusega seotud tulemused follikulaarse lümfoomiga populatsioonil on esitatud tabelis 14.

Tabel 12. Üldiste efektiivsuseandmete kokkuvõte – uuring CC-5013-NHL-007

	Follikulaarne lümfoom (N = 295)	
	Lenalidomiid ja rituksimab (N = 147)	Platseebo ja rituksimab (N = 148)
PSF (EMA tsenseerimisreeglid)		
Mediaanne PFS (95% CI) (kuudes)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-väärtus	< 0,0001 ^c	
Objektiivne ravivastus^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 → IWGRC) 95% CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Täielik ravivastus^d, n (%) (IRC, 2007 → IWGRC) 95% CI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Ravivastuse kestus^d (mediaan) (kuudes) 95% CI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
OS^{d,e}		
OS 2 aasta täitumisel %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22, 0,92) ^b	
Järeلكontroll		
Järeلكontrolli kestuse mediaan (min, max) (kuudes)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; HR = riskitiheduste suhe; IRC = sõltumatu hindamiskomisjon; IWGRC = rahvusvahelise töörühma ravivastuse kriteeriumid; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; PFS = progresseerumisvaba elulemus; PR = osaline ravivastus

^a Hinnanguline mediaan Kaplan-Meieri analüüsi põhjal.

^b Riskisuhet ja selle usaldusvahemikku hinnati stratifitseerimata Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal.

^c p-väärtus logaritmilise astaktesti järgi.

^d Teiseseid ja uurimuslikke tulemusnäitajaid ei ole α -tasandil kontrollitud.

^e Mediaanse järeلكontrolli ajal, milles kestus oli 28,6 kuud, esines R2 -rühmas 11 surmajuhtumit ja kontrollrühmas 24 surmajuhtumit.

^f Täpne usaldusvahemik binomiaalseks jaotuseks.

Follikulaarne lümfoom rituksimabi suhtes refraktoorsedel patsientidel

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Algsesse raviperioodi, milles manustati 12 tsükli 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 marginaaltsooni 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 NHL007 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 tsükli või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni või nõusoleku tagasivõtmiseni või haiguse progresseerumiseni. Rituksimabi annus oli 375 mg/m² 1. tsükli 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 kehapindala 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 13. Üldiste efektiivsuse andmete kokkuvõte (induktsioonravi periood) – uuring CC-5013NHL-008

	Kõik uuringus osalejad			Follikulaarse lümfoomiga uuringus osalejad		
	Kokku N = 187 ^a	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
ORR, n (%) (CR+Cru+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Ravivastusega osalejate arv	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
Uuringus osalejate % DoR^b ≥ 6 kuud (95% CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
Uuringus osalejate % DoR^b ≥ 12 kuud (95% CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = usaldusintervall; CR = täielik ravivastus; CRu = täielik kinnitamata ravivastus; DoR = ravivastuse kestus; ORR = ravivastuse üldine esinemissagedus; PR= osaline ravivastus.

^a Selle uuringu esmase analüüsi populatsioon on induktsioonravi hinnatava efektiivsusega (*induction efficacy evaluable, IEE*) populatsioon.

^b Ravivastuse kestust 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 induktsioonravi esimest annust ja enne säilitusravi perioodi ja enne edasist lümfoomiravi induktsioonperioodil osalise või parema ravivastuse. Osakaal põhineb ravivastusega osalejate üldarvul.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama lenalidomiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta B-küpsarakuliste kasvajatega seisundite näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lenalidomiidil on asümmeetriline süsinikuaatom, mistõttu see võib esineda optiliselt aktiivsete S(-) ja R(+)-vormidena. Lenalidomiidi toodetakse ratseemilise seguna. Lenalidomiid on üldiselt lahustavam 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 AUC 20% ja C_{max} vereplasmas 50%. Peamistes müügiloo taotlemiseks tehtud uuringutes lenalidomiidi efektiivsuse ja ohutuse kindlakstegemiseks hulгимüeloomi ravis manustati ravimit siiski toidukordadest sõltumatult. Seega võib lenalidomiidi manustada koos toiduga või ilma.

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

Jaotumine

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

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

Biotransformatsioon ja eritumine

Inimese *in vitro* metabolismiuuringute tulemused näitavad, et lenalidomiid ei metaboliseeru tsütokroom P450 ensüümide 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 katioonide transporteritele (OCT) OCT1 ja OCT2, ravimeid ja toksiine väljutavale valgule (MATE) MATE1 ja orgaaniliste katioonide uudsetele transporteritele (OCTN) OCTN1 ja OCTN2.

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

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

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

Annuste puhul 5 kuni 25 mg ööpäevas on tervetel vabatahtlikel poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 3 tundi ja hulgimüeloomiga või müelodüsplastiliste sündroomidega 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 patsientidel on suurema tõenäosusega neerutalitlus vähenenud, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik, samuti on soovitatav jälgida neerutalitlust.

Neerukahjustus

Lenalidomiidi farmakokineetikat uuriti mittepahaloomulistest seisunditest põhjustatud neerukahjustusega isikutel. Selles uuringus kasutati neerufunktsiooni määramiseks kaht meetodit: uriiniga erituva kreatiiniini mõõtmine 24 tunni jooksul ja kreatiiniini kliirensi hindamine Cockcrofti-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 neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega uuritavatel vastavalt ligikaudu 2,5; 4 ja 5 korda, võrreldes rühmaga, kuhu kuulusid normaalse neerutalitlusega ja kerge neerukahjustusega uuritavad. Lenalidomiidi poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 3,5 tunnilt (uuritavad kreatiiniini 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 neerukahjustusega patsientide C_{max} oli sarnane. Ühe 4-tunnise dialüüsi käigus väljus ligikaudu 30% organismis sisalduvast ravimist. Annuse soovitatavat korrigeerimist neerukahjustusega patsientidel on kirjeldatud lõigus 4.2.

Maksakahjustus

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

Teised kehaomased tegurid

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitavad, et kehakaal (33...135 kg), sugu, rass ja hematoloogilise pahaloomulise kasvaja tüüp (hulgimüeloom, müelodüsplastiline sündroom) 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, 150 ja 300 mg/kg ööpäevas kuni 26 nädala jooksul põhjustas pöörduva ja raviga seotud neeruvaagna mineralisatsiooni kõigi 3 annuse korral, muutus oli märgatavam emasloomadel. Kõrvaltoimetevaba piirannus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) jäi alla 75 mg/kg ööpäevas ning ületab ligikaudu 25-kordselt AUC väärtustel põhineva ööpäevase ekspositsiooni inimesel. Ahvidele 4 ja 6 mg/kg ööpäevas korduval suukaudsel manustamisel kuni 20 nädala jooksul täheldati suremust ja olulist toksilisust (märkimisväärne kehakaalu langus, erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu

langus, mitme organi verejooks, mao-sooletrakti põletik, lümfoidkoe ja luuüdi atroofia). Ravimi korduval suukaudsel manustamisel ahvidele annuses 1 ja 2 mg/kg ööpäevas kuni 1 aasta jooksul põhjustas pöörduvaid muutusi luuüdi rakustruktuuris, müeloidsete/erütroidsete rakkude suhte kerget langust ja tüümuse atroofiat. Annuse 1 mg/kg ööpäevas korral, mis vastab AUC võrdluste põhjal ligikaudu samale annusele inimesel, täheldati vere valgeliblede hulga kerget supressiooni.

In vitro (bakteriaalne mutatsioon, inimese lümfotsüüdid, hiire lümfoom, süüria hamstri embrüorakkude transformatsioon) ja *in vivo* (roti mikrotuum) 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 ööpäevas korral, neerude lokaliseerimise muutust täheldati 20 mg/kg ööpäevas korral. Kuigi nimetatud toimeid täheldati emaslooma toksilisuse tasemel, võivad need olla seotud ka otsese toimega. Annuste 10 ja 20 mg/kg ööpäevas korral täheldati loodetel ka pehmekoe- ja skeletivariatsioone.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Talk

Kapsli kest

Lenalidomide Teva 5 mg ja 25 mg:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Lenalidomide Teva 10 mg:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)

Lenalidomide Teva 15 mg:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiin (E132)

Trükivärv:

Šellak
Propüleenglükool
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid
Kontsentreeritud ammoniaagi lahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC-alumiinium blistrid

Lenalidomide Teva 5 mg, 10 mg, 15mg ja 25 mg kõvakapslid

Pakendi suurused: 7 või 21 kõvakapslit blistrites; 7 x 1 või 21 x 1 kõvakapslit üheannuselistes blistrites.

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 blistrit või kapslit käsitseda (vt lõik 4.4).

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 970718
10 mg: 970818
15 mg: 970918
25 mg: 971018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2021