

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lenalidomide Sandoz 2,5 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Sandoz 5 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Sandoz 10 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Sandoz 15 mg kõvakapslid  
Lenalidomide Sandoz 25 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2,5 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 2,5 mg lenalidomiidi.  
5 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 5 mg lenalidomiidi.  
10 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 10 mg lenalidomiidi.  
15 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 15 mg lenalidomiidi.  
25 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 25 mg lenalidomiidi.

INN. *Lenalidomidum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

2,5 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 33,2 mg laktoosi.  
5 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 66,4 mg laktoosi.  
10 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 132,9 mg laktoosi.  
15 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 199,3 mg laktoosi.  
25 mg kõvakapslid: Iga kapsel sisaldab 332,2 mg laktoosi.

Iga kapsel sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

2,5 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu roheline kuni heleroheline kapslikaas, pikkusega ligikaudu 14,3 mm, märgistusega „L9NL” ja „2.5”.

5 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu valge kapslikaas, pikkusega ligikaudu 18 mm, märgistusega „L9NL” ja „5”.

10 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kollane kapslikeha ja läbipaistmatu roheline kuni heleroheline kapslikaas, pikkusega ligikaudu 21,7 mm, märgistusega „L9NL” ja „10”.

15 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu sinine kuni helesinine kapslikaas, pikkusega ligikaudu 21,7 mm, märgistusega „L9NL” ja „15”.

25 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu valge kapslikaas, pikkusega ligikaudu 21,7 mm,

mürgistusega „L9NL” ja „25”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Hulgimüeloom

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

Lenalidomiidi kombinatsioonravi (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.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lenalidomide Sandoz'ega 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**

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

#### Soovitatav annus

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

- *Annuse vähendamise astmed*

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

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

- *Trombotsütopeenia*

Kui trombotsüütide arv	Soovitatav tegevus
Langeb tasemele $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega üks kord ööpäevas.

- *Neutropeenia*

Kui neutrofiilide arv	Soovitatav tegevus <sup>a</sup>
Langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega üks kord ööpäevas.

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

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

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

*Soovitatav annus*

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

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

- *Annuse vähendamise astmed*

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

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

- *Trombotsütopeenia*

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

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

- *Neutropeenia*

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

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 melfalaani ja prednisooniga koos järgneva lenalidomiidi säilitusraviga patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud*

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

#### Soovitav annus

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 21. päeval kuni 9 tsüklit, melfalaan 0,18 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval, prednisoon 2 mg/kg suukaudselt korduvate 28-päevaste tsüklite 1. kuni 4. päeval. Patsiente, kes on läbinud 9 ravitsüklit või kes talumatuse tõttu ei saa kombinatsioonravi lõpuni, ravitakse lenalidomiidi 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 <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Annusetase -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Annusetase -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Annusetase -3	2,5 mg	Ei ole kohaldatav	0,25 mg/kg

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

#### • Trombotsütopeenia

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

#### • Neutropeenia

Kui neutrofiilide arv	Soovitav tegevus
Langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Katkestage ravi lenalidomiidiga

Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisusiilming	Taasalustage 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 toksilisusiilminguid	Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega üks kord ööpäevas.

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

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

Ravi lenalidomiidiga ei 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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1
Igal järgmisel langemisel $< 30 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 30 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega (annusetase -2 või -3) üks kord ööpäevas. Mitte annustada vähem kui 5 mg üks kord ööpäevas.

#### • Neutropeenia

Kui neutrofiilide arv	Soovitatav tegevus
Langeb esmakordselt $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja neutropeenia on ainus täheldatud toksilisusiilming	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage 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 toksilisusiilminguid	Taasalustage ravi lenalidomiidiga annusetasemel -1 üks kord ööpäevas
Igal järgmisel langemisel $< 0,5 \times 10^9/l$ Tõuseb jälle $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Katkestage ravi lenalidomiidiga Taasalustage ravi lenalidomiidiga järgmise madalama annusetasemega (annusetase -1, -2 või -3) üks kord ööpäevas. Mitte annustada

### Kõik näidustused

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

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

### Erirühmad

#### *Lapsed*

Ohutusprobleemide tõttu ei tohi Lenalidomide Sandoz'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 hulgimüeloomiga patsientidel, vanuses kuni 91 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 hulgimüeloom patsientidel, kellele siirdamine ei ole näidustatud*  
Enne ravi kaalumist tuleb esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga 75-aastaseid ja vanemaid patsiente hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

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

Patsientidel vanuses üle 75 aasta, keda ravitakse lenalidomiidiga kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga, ei ole annuse kohandamine vajalik.

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

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

- *Hulgimüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud*  
65- aastaste ja vanemate hulgimüeloomiga patsientide osakaal ei olnud lenalidomiidi/deksametasooni ning platseebo/deksametasooni gruppide vahel oluliselt erinev. Nende ja nooremate patsientide võrdlemisel erinevusi ohutuse või efektiivsuse osas ei täheldatud, kuid eakamate isikute suuremat soodumust ei saa välistada.

#### *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 hulgimüeloomiga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske neerufunktsiooni häirega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on ravi algul ja kogu ravi ajal soovitatav kohandada annust vastavalt järgnevale tabelile.

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

• *Hulgimüeloom*

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

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

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

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 soovitusel annustamise osas.

Manustamisviis

Suukaudne.

Lenalidomide Sandoz 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; koos toiduga või ilma.

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

#### 4.3 Vastunäidustused

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatus raseduse korral

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid ja eluohtlikke sünnidefekte. Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid 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

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

- vanus  $\geq 50$  aastat ja loomulik amenorröa  $\geq 1$  aasta jooksul (vähiravijärgne või imetamisaeagne amenorröa ei välista fertiilsuse olemasolu),
- günekoloogi poolt tõendatud enneaegne munasarjade puudulikkus,
- anamneesis bilateraalne salpingo-ooforektoomia või hüsterektomia,
- XY-genotüüp, Turneri 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 ravielse kontratseptsiooni vajalikkusest 4 nädala jooksul enne ravi algust, kogu ravi kestel ja 4 nädala jooksul pärast ravi lõppu;
- isegi kui rasestumisvõimelisel naisel on amenorröa, peab ta järgima efektiivse kontratseptsiooni nõuet;
- patsient peab olema võimeline rakendama efektiivse kontratseptsiooni meetmeid;
- patsienti on teavitatud ning ta on aru saanud raseduse potentsiaalsetest tagajärgedest ja vajadusest potentsiaalse rasestumise korral viivitamatult pidada nõu arstiga;
- patsient saab aru ravi alustamise vajalikkusest, niipea kui lenalidomiid on väljastatud pärast rasedust välistavat laboriuuringut;
- patsient saab aru rasedust välistava laboriuuringu vajalikkusest ja nõustub selle tegemisega iga 4 nädala järel, välja arvatud tõendatud munajuhade kirurgilise sulgemise puhul;
- patsient kinnitab, et saab aru lenalidomiidi kasutamise kaasnemist ohtudest ja vajalikest ettevaatusabinõudest.

Lenalidomiidiga ravitavate meespatsientide farmakokineetilised andmed näitavad, 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 seksuaalvahekorra raseda või rasestumisvõimelise naisega, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia), ravi ajal ja 1 nädala jooksul pärast manustamise katkestamist ja/või ravi lõpetamist;
- patsient saab aru, et kui ravi ajal Lenalidomide Sandoz'ega või vahetult pärast ravi lõpetamist tema naispartner rasestub, peab ta kohe teavitama oma raviarsti ning soovitatav on suunata naispartner hindamiseks ja nõustamiseks teratoloogiale spetsialiseerunud või selles kogenud arsti juurde.

Ravimi väljakirjutaja peab rasestumisvõimeliste naiste korral tagama järgnevat:

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

#### Kontratseptsioon



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

Järgmine loetelu hõlmab näiteid sobivatest kontratseptsioonimeetoditest:

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

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

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

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

#### Rasedusuuring

Vastavalt alltoodule tuleb kõikidel rasestumisvõimelistel naistel teha rasedusuuring (minimaalse tundlikkusega 25 mRÜ/ml) vastavalt kohalikule praktikale ja arstliku järelevalve tingimustes. See nõue hõlmab ka rasestumisvõimelisi naisi, kes hoiuvad täielikult ja pidevalt seksuaalvahekorra 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 iga 4 nädala järel, sh 4 nädalat pärast ravi lõppu, välja arvatud juhul, kui on tõendatud, et patsiendi munajuhad on kirurgiliselt suletud. Need rasedusuuringud tuleb teha vastuvõtul, kus ravimit välja kirjutatakse või 3 päeva jooksul enne seda.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud

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

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

#### Teabematerjalid, piirangud ravimi määramisele ja väljastamisele

Müügiloa hoidja ülesandeks on varustada 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 teratogeensushust ja raseduse ennetusprogrammis ette nähtud rangete rasestumisvastaste meetmete vajalikkusest ning andma patsientidele asjakohase patsiendi teabematerjali, patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi vastavalt riiklikult kehtestatud patsiendikaardi süsteemile. Koostöös iga riigi pädeva ametiasutusega on kehtestatud riigisisene kontrollitud turustamissüsteem. Kontrollitud turustamissüsteem hõlmab patsiendikaardi ja/või samaväärse vahendi kasutamist ravimi väljakirjutamise ja väljastamise kontrollimiseks ja üksikasjalike andmete kogumist näidustuse kohta, et jälgida hoolikalt ravimi kasutamist kinnitamata kasutusnäidustusel riigi territooriumil. Ideaaljuhul peaksid rasedusuuring, retsepti väljakirjutamine ja ravimi väljastamine toimuma kõik samal päeval. Lenalidomiidi väljastamine rasestumisvõimelisele naisele peab toimuma 7 päeva jooksul alates selle väljakirjutamisest ja pärast meditsiinilise järelevalve all tehtud rasedusuuringu negatiivset tulemust. Rasestumisvõimelisele naisele võib ravimit välja kirjutada maksimaalselt 4 nädalaks ja kõikidele teistele patsientidele maksimaalselt 12 nädalaks.

#### Muud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Müokardiinfarkt*

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

##### *Venoosne ja arteriaalne trombemboolia*

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

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

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

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

üle 12 g/dl, tuleb ravi erütropoeesi stimuleerivate ravimitega katkestada.

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

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

#### *Neutropeenia ja trombotsütopeenia*

Lenalidomiidi peamisteks annust piiravateks toksilisteks toimeteks on neutropeenia ja trombotsütopeenia. Enne ravi alustamist lenalidomiidiga, iga nädal ravikuuri esimese 8 nädala jooksul ja seejärel üks kord kuus, tuleb tsütopeenia jälgimise eesmärgil teha täisvere analüüs, sh määrata leukotsüütide arv koos diferentsiaalloodusega, trombotsüütide arv, hemoglobiin ja hematokrit. Mantelrakulise lümfoomiga patsiente peab 3. ja 4. ravitsükli kontrollima iga 2 nädala järel ning seejärel iga uue ravitsükli alguses. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamist (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 hulgmüeloom patsientidel, kes saavad säilitusravi lenalidomiidiga pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist*

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

Kahes uuringus, milles hinnati lenalidomiidi säilitusravi esmaselt diagnoositud hulgmüeloomiga 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 sarnase sagedusega säilitusravi lenalidomiidi- ja platseeborühmades (uuringus CALGB 100104 vastavalt 0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 0,3% vs. 0%). Patsiente peab juhendama teatama viivitamatult kõikidest palavikuepisoodidest, sest vajalikuks võib osutada ravi katkestamine ja/või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Uuringutes, milles hinnati lenalidomiidiga säilitusravi esmaselt diagnoositud hulgmüeloomiga patsientidel, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine, täheldati lenalidomiidiga säilitusravi rühmades 3. ja 4. raskusastme neutropeenia suuremat esinemissagedust võrreldes platseeboga (uuringus CALGB 100104 vastavalt 37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% pärast säilitusravi algust] ja uuringus IFM 2005-02 vastavalt 13,0% vs. 2,9%). Patsientidel ja arstidel

on soovitatav olla tähelepanelik veritsemise tunnuste ja sümptomite, sealhulgas petehhiate ja ninaverejooksude suhtes, eriti kui patsient kasutab samal ajal ravimeid, mis võivad soodustada veritsemist (vt lõik 4.8 „Veritsemishäired”).

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

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

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

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

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

- *Hulгимüeloomiga patsiendid, keda on vähemalt üks kord eelnevalt ravitud*  
Vähemalt ühe korra eelnevalt ravitud hulгимüeloomiga patsientide lenalidomiidi kombinatsioonravi deksametasooniga on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (5,1% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,6% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidel; vt lõik 4.8). Palavikuga kulgevaid 4. raskusastme febrilise neutropeenia episoode esines harva (0,6% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidel, võrreldes 0,0% platseebot ja deksametasoonravi saanud patsientidel; vt lõik 4.8).

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

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

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

#### *Kilpnäärmehäired*

Teatatud on 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*

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

#### *Kasvaja ägenemisreaktsioon (flare reaction) ja kasvaja lahustussündroom*

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

#### *Kasvajakoormus*

- Mantelrakuline lümfoom

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

#### *Varajane suremus*

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

#### *Kõrvalnähud*

Uuringus MCL-002 katkestati 1. ravitsükli jooksul suure kasvajakoomusega patsientide ravi lenalidomiidi rühmas 11/81 (14%) vs. kontrollrühmas 1/28 (4%). Suure kasvajakoomusega patsientide ravi katkestamise peamiseks põhjuseks lenalidomiidi rühmas 1. ravitsükli jooksul olid kõrvalnähud 7/11 (64%).

Seetõttu peab patsiente, kellel on suur kasvajakoomus, hoolikalt jälgima kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.8), k.a kasvaja ägenemisreaktsiooni nähud. Annuse kohandamist kasvaja ägenemisreaktsiooni korral vt lõik 4.2. Suur kasvajakoomus määratleti kui vähemalt üks kasvajakolle läbimõõduga  $\geq 5$  cm või 3 kasvajakollet  $\geq 3$  cm.

#### *Kasvaja ägenemisreaktsioon (flare reaction)*

- Mantelrakuline lümfoom

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

#### *Allergilised reaktsioonid*

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

#### *Rasked nahareaktsioonid*

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

#### *Laktoositalumatus*

Lenalidomide Sandoz kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Teine primaarne pahaloomuline kasvaja*

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

Kliinilistes uuringutes esmaselt diagnoositud 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 (äge 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 tsüklit) 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 kasutataval patsientidel kuni progresseerumiseni või 18 kuu täitumiseni 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).

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

Hematoloogiliste kasvajat, eriti ägeda müeloidse leukeemia, müelodüsplastilise sündroomi ja B-rakkude pahaloomuliste kasvajat (sh Hodgkini lümfoom) tekkesagedus oli 1,31 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidi rühmas ja 0,58 juhtu 100 inimaasta kohta platseebo rühmas (1,02 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidiga ravitud patsientidel pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist ja 0,60 juhtu 100 inimaasta kohta patsientidel, kellele ei manustatud lenalidomiidi pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist). Teise primaarse pahaloomulise soliidtuumori tekkesagedus oli 1,36 juhtu 100 inimaasta kohta lenalidomiidi rühmas ja 1,05 juhtu 100 inimaasta kohta platseeborühmas (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 pahaloomulise hematoloogilise kasvaja tekkeriski peab arvestama enne ravi alustamist lenalidomiidiga kas kombinatsioonis melfalaaniga või vahetult pärast suureannuselist ravi melfalaaniga ja autoloogse tüviraku siirdamist. Arst peab patsiente enne ravi ja ravi ajal hoolikalt hindama standardsete vähi skriinimismeetoditega teise primaarse pahaloomulise 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, k.a komplekssete tsütogeneetiliste muutustega. Lenalidomiidi kahe kliinilise uuringu koondanalüüsis madala ja 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 valguga immunohistokeemilist mõõtmist) ja IHC-p53-negatiivsetel patsientidel 3,6% ( $p = 0,0038$ ; vt lõik 4.8).

#### *Mantelrakulise lümfoomi progresseerumine teisteks pahaloomulisteks kasvajateks*

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

#### *Maksahäired*

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

Sageli teatati kõrvalekalletest maksafunktsiooni laboratoorses näitajates, mis olid üldjuhul

asümptomaatilised ja annustamise katkestamisel pöörduvad. Näitajate ravieelsete tasemete taastumisel võib kaaluda ravi väiksema annusega.

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

#### *Infektsioon koos neutropeeniaga või ilma*

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

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

Mõned viiruse reaktiveerumise juhud lõppesid surmaga.

Mõnel juhul oli herpes zoster'i reaktiveerumise tulemuseks dissemineeritud herpesinfektsioon, herpes-meningiit 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, k.a. anti-HBc positiivsete, kuid HBsAg-negatiivsete patsientide ravimisel lenalidomiidiga peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb kogu ravi jooksul hoolikalt jälgida aktiivse HBV-infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes.

- Esmaselt diagnoositud 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  $\leq 2$  või CLcr  $< 60$  ml/min korral. Patsientide võimekust taluda kombinatsioonravi lenalidomiidiga tuleb hoolikalt hinnata, arvestades nende vanust ja kaasuvaid haigusi, ISS III staadiumi, ECOG PS  $\leq 2$  või CLcr  $< 60$  ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### *Katarakt*

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

#### *Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia*

Lenalidomiidi kasutamisel on teatatud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest, sh fataalsetest juhtudest. PML täheldati mitmeid kuid kuni mitmeid aastaid pärast lenalidomiidi ravi alustamist. Üldiselt esinesid juhud patsientidel, kes samaaegselt kasutasid



deksametasooni või kes said eelnevalt immuunosupresseerivat kemoteraapiat. Arst peab patsienti regulaarselt jälgima ja kui patsiendil esinevad uued neuroloogilised sümptomid või nende ägenemine, kognitiivsed- või käitumishäired ja sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostikat tehes arvestada PML võimalusega. Patsiendile tuleb anda soovitus informeerida ravist oma partnerit või hooldajat, kuna nemad võivad märgata sümptomeid, millest patsient ise ei ole teadlik. PML hindamine peab põhinema neuroloogilisel läbivaatusel, aju magnetresonantsuuringul ja JC-viiruse DNA määramisel polümeraasahelreaktsiooniga (*polymerase chain reaction*, PCR) seljaaju vedelikus või ajubiopsia test JCV osas. Negatiivne JCV PCR ei välista PML'i. Kui alternatiivset diagnoosi ei leita, tuleb tagada edasine jälgimine ja hindamine. Kui kahtlustatakse PML'i, tuleb edasine annustamine edasi lükata kuni PML on välistatud. Kui PML saab kinnituse, tuleb ravi lõplikult katkestada.

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

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

##### Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

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

##### Varfariin

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

##### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

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

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

##### Rasedus

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

Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid vääramendeid 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 25 mg ja 10 mg, kehapindala põhjal) kõrvaltoimeid fertiilsusele ega toksilisust emasloomale.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete määratlemisel uuringus CALGB 100104 rakendati konservatiivset lähenemist.

Tabelis 1 kirjeldatud kõrvaltoimed hõlmasid juhte pärast suureannuselise ravi melfalaaniga ja

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

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

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

Uuringus IFM 2005-02 täheldati lenalidomiidiga säilitusravi saavatel patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: neutropeenia (60,8%), bronhiit (47,4%), kõhulahtisus (38,9%), nasofarüüngiit (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 hulgimüeloomiga patsiendid, kellele siirdamine ei ole näidustatud ja kes saavad lenalidomiidi kombinatsioonravi väikses annuses deksametasooniga*

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

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

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

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

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

- febrilne 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%).

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

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

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

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

Lenalidomiidi kõrvaltoimed, mis tekkisid sagedamini lenalidomiidi ja deksametasooniga kui platseebo ja deksametasooniga 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 II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust (vt lõik 5.1). II faasi uuringus said kõik 148 patsienti ravi lenalidomiidiga. III faasi uuringu topeltpimedas faasis manustati 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 5 mg, 69 patsiendile lenalidomiidi annuses 10 mg ja 67 patsienti said platseebot.

Enamik lenalidomiidi kõrvaltoimeid tekkis esimesel 16 ravinädalal. Tõsised kõrvaltoimed on muuhulgas:

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

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

#### *Mantelrakuline lümfoom*

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

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

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

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

Uuringus MCL-002 oli üldise varajase suremuse (20 nädala jooksul) ilmne suurenemine.

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

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

#### Kõrvaltoimete tabel

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

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

*Hulgimüeloomi monoterapia kokkuvõtlik tabel*

Järgmine tabel põhineb andmetel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi uuringutest lenalidomiidi säilitusravi saanud patsientidega, kellele oli tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine. Keskses 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**

Organsüsteem/eelistermin	Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus	3.–4. raskusastme kõrvaltoimed/esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud <sup>◊,a</sup> , ülemiste hingamisteede infektsioon, neutropeeniline infektsioon, bronhiit <sup>◊</sup> , gripp <sup>◊</sup> , gastroenteriit <sup>◊</sup> , sinusiit, nasofarüngiit, riniit  <u>Sage</u> infektsioon <sup>◊</sup> , kuseteeinfektsioon <sup>◊,*</sup> , alumiste hingamisteede infektsioon, kopsuinfektsioon <sup>◊</sup>	<u>Väga sage</u> kopsupõletikud <sup>◊,a</sup> , neutropeeniline infektsioon  <u>Sage</u> sepsis <sup>◊,b</sup> , baktereemia, kopsuinfektsioon <sup>◊</sup> , alumiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon, bronhiit <sup>◊</sup> , gripp <sup>◊</sup> , gastroenteriit <sup>◊</sup> , võõtohatis <sup>◊</sup> , infektsioon <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Sage</u> müelodüsplastiline sündroom <sup>◊,*</sup>	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , febrilne neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia, leukopeenia <sup>◊</sup> , lümfopeenia	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , febrilne neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia, leukopeenia <sup>◊</sup> , lümfopeenia  <u>Sage</u> pansütopeenia <sup>◊</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> hüpokaleemia	<u>Sage</u> hüpokaleemia, dehüdratsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> paresteesia  <u>Sage</u> perifeerne neuropaatia <sup>c</sup>	<u>Sage</u> peavalu

<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> kopsuarteri trombemboolia <sup>◊,*</sup>	<u>Sage</u> süvaveeni tromboos <sup>^,◊,d</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> köha  <u>Sage</u> düspnoe <sup>◊</sup> , rinorröa	<u>Sage</u> düspnoe <sup>◊</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> köhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, iiveldus  <u>Sage</u> oksendamine, kõhuvalu ülakõhus	<u>Sage</u> köhulahtisus, oksendamine, iiveldus
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Väga sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööve, nahakuivus	<u>Sage</u> lööve, sügelus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid  <u>Sage</u> müalgia, lihas-skeleti valu	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, astenia, palavik	<u>Sage</u> väsimus, astenia

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

\* Kehtib ainult ravimi tõsiste kõrvaltoimete kohta.

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

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

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

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

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

#### Kokkuvõtlik tabel hulgimüeloomi kombinatsioonravi kohta

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

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

<b>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/ esinemissagedus</b>	<b>3.–4. raskusastme kõrvaltoimed/ esinemissagedus</b>
-----------------------------------	---	--

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>◊</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , nasofarüingiit, farüingiit, bronhiit <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> sepsis <sup>◊</sup> , sinusiit <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> kopsupõletik <sup>◊</sup> , bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (sealhulgas oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , tselluliit <sup>◊</sup> , sepsis <sup>◊</sup> , bronhiit <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Aeg-ajalt</u> basaalrakuline kartsinoom <sup>^,◊</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,◊,*</sup>	<u>Sage</u> äge müeloidne leukeemia <sup>◊</sup> , müelodüsplastiline sündroom <sup>◊</sup> , lamerakuline nahavähk <sup>^,◊,**</sup>  <u>Aeg-ajalt</u> T-rakuline äge leukeemia <sup>◊</sup> , basaalrakuline kartsinoom <sup>^,◊</sup> , kasvaja lahustussündroom
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup> , hemorraagiline häire <sup>^</sup> , leukopeenia  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^,◊</sup> , pantsütopeenia <sup>◊</sup>  <u>Aeg-ajalt</u> hemolüüs, autoimmuunne hemolüütiline aneemia, hemolüütiline aneemia	<u>Väga sage</u> neutropeenia <sup>^,◊</sup> , trombotsütopeenia <sup>^,◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup> , leukopeeniad  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^,◊</sup> , pantsütopeenia <sup>◊</sup> , hemolüütiline aneemia  <u>Aeg-ajalt</u> hüperkoagulatsioon, koagulopaatia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	<u>Aeg-ajalt</u> ülitundlikkus <sup>^</sup>	
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> hüpotüreos	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> hüpokaleemia <sup>◊</sup> , hüperglükeemia, hüpokaltseemia <sup>◊</sup> , söögiisu vähenemine, kehakaalu langus  <u>Sage</u> hüpomagneseemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon <sup>◊</sup> , hüperkaleemia <sup>+</sup>	<u>Sage</u> hüpokaleemia <sup>◊</sup> , hüperglükeemia, hüpokaltseemia <sup>◊</sup> , suhkurtõbi <sup>◊</sup> , hüpofosfateemia, hüponatreemia <sup>◊</sup> , hüperurikeemia, podagra, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus
<b>Pühhaatrilised häired</b>	<u>Väga sage</u> depressioon, unetus  <u>Aeg-ajalt</u> libiidokadu	<u>Sage</u> depressioon, unetus

<b>Närvisüsteemi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> perifeersed neuropaatiad (välja arvatud motoorne neuropaatia), pearinglus, treemor, maitsehäire, peavalu</p> <p><u>Sage</u> ataksia, tasakaaluhäired</p>	<p><u>Sage</u> aju-veresoonkonna häire<sup>◊</sup>, pööratustunne, süngoop</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koljusisene verejooks<sup>^</sup>, transitoorne isheemiline atakk, tserebraalne isheemia</p>
<b>Silma kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> kataraktid, nägemise hägustumine</p> <p><u>Sage</u> vähenenud nägemisteravus</p>	<p><u>Sage</u> katarakt</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> nägemise kadumine</p>
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	<p><u>Sage</u> kurtus (sealhulgas kuulmislangus), tinnitus</p>	
<b>Südame häired</b>	<p><u>Sage</u> kodade virvendus<sup>◊</sup>, bradükardia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> arütmia, QT-intervalli pikenemine, kodade laperdus, ventrikulaarsed ekstrasüstolid</p>	<p><u>Sage</u> müokardiinfarkt (sh äge)<sup>^◊</sup>, kodade virvendus<sup>◊</sup>, südame paispuudulikkus<sup>◊</sup>, tahhükardia, südamepuudulikkus<sup>◊</sup>, müokardi isheemia<sup>◊</sup></p>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud, valdavalt süvaveeni tromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^◊</sup></p> <p><u>Sage</u> hüpotensioon<sup>◊</sup>, hüpertensioon, ekhümoos<sup>^</sup></p>	<p><u>Väga sage</u> venoosse trombemboolia nähud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia<sup>^◊</sup></p> <p><u>Sage</u> vaskuliit</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> isheemia, perifeerne isheemia, tserebraalne venoosne siinustromboos</p>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<p><u>Väga sage</u> düspnoe<sup>◊</sup>, ninaverejooks<sup>^</sup></p>	<p><u>Sage</u> respiratoorne distress<sup>◊</sup>, düspnoe<sup>◊</sup></p>
<b>Seedetrakti häired</b>	<p><u>Väga sage</u> kõhulahtisus<sup>◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊</sup>, iiveldus, oksendamine, düspepsia</p> <p><u>Sage</u> seedetrakti verejooks (sealhulgas pärakuverejooks, hemorroidide veritsemine, peptilise haavandi veritsemine ja igemete veritsemine)<sup>^</sup>, suukuivus, suupõletik, düsfaagia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> koliit, tüfliit</p>	<p><u>Sage</u> kõhulahtisus<sup>◊</sup>, kõhukinnisus<sup>◊</sup>, kõhuvalu<sup>◊</sup>, iiveldus, oksendamine</p>



<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<p><u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid<sup>◊</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus<sup>^</sup></p>	<p><u>Sage</u> kolestaas<sup>◊</sup>, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid<sup>◊</sup></p> <p><u>Aeg-ajalt</u> maksapuudulikkus<sup>^</sup></p>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lööbed, sügelus</p> <p><u>Sage</u> nõgestõbi, hüperhidroos, nahakuivus, naha hüperpigmentatsioon, ekseem, erüteem</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> nahavärvuse muutused, valgusülitundlikkuse reaktsioon</p>	<p><u>Sage</u> Lööbed</p>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<p><u>Väga sage</u> lihasspasmid, luuvalu<sup>◊</sup>, lihas-skeleti ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◊</sup>), artralgia<sup>◊</sup></p> <p><u>Sage</u> lihasnõrkus, liigeste turse, müalgia</p>	<p><u>Sage</u> lihasnõrkus, luuvalu<sup>◊</sup>, lihas-skeleti ja sidekoe valu ning ebamugavustunne (k.a seljavalu<sup>◊</sup>)</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> liigeste turse</p>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	<p><u>Väga sage</u> neerupuudulikkus (sealhulgas äge)<sup>◊</sup></p> <p><u>Sage</u> hematuuria<sup>^</sup>, kusepeetus, kusepidamatus</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> omandatud Fanconi sündroom</p>	<p><u>Aeg-ajalt</u> neerutorukeste nekroos</p>
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	<p><u>Sage</u> ereksioonihäire</p>	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<p><u>Väga sage</u> väsimus<sup>◊</sup>, turse (sealhulgas perifeerne turse), palavik<sup>◊</sup>, asteenia, gripitaoline haigestumine (sealhulgas palavik, köha, lihasvalu, lihas-skeleti valu, peavalu ja külmavärinad)</p> <p><u>Sage</u> valu rindkeres, letargia</p>	<p><u>Sage</u> väsimus<sup>◊</sup>, palavik<sup>◊</sup>, asteenia</p>
<b>Uuringud</b>	<p><u>Sage</u> C-reaktiivse valgu taseme tõus</p>	
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	<p><u>Sage</u> kukkumine, põrutus<sup>^</sup></p>	

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

<sup>◊</sup> Tõsistena teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes hulгимüeloomiga patsientidel, keda raviti lenalidomiidiga koos 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 nahavähki esines kliinilises uuringus müeloomi esmasdiagnoosiga patsientidel lenalidomiidi/deksametasooni rühmas võrreldes kontrollrühmadega

Kokkuvõtlik tabel monoterapia kohta

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

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

<b>Organsüsteem / eelistemin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◇</sup>	<u>Väga sage</u> kopsupõletik <sup>◇</sup>  <u>Sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◇</sup> , bronhiit
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^,◇</sup> , neutropeenia <sup>^,◇</sup> , leukopeeniad	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^,◇</sup> , neutropeenia <sup>^,◇</sup> , leukopeeniad  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^</sup>
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> hüpotüreosis	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine  <u>Sage</u> hemokromatoos, kehakaalu langus	<u>Sage</u> hüperglükeemia <sup>◇</sup> , söögiisu vähenemine
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		<u>Sage</u> meeleolu muutus <sup>◇,-</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> pööratustunne, peavalu  <u>Sage</u> paresteesia	
<b>Südame häired</b>		<u>Sage</u> äge müokardiinfarkt <sup>^,◇</sup> , kodade virvendus <sup>◇</sup> , südamepuudulikkus <sup>◇</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> hüpertensioon, hematoom	<u>Sage</u> venoosse trombemboolia juhud, valdavalt süvaveenitromboos ja kopsuarteri trombemboolia <sup>^,◇</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> ninaverejooks <sup>^</sup>	

<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , kõhuvalu (k.a ülakõhus), iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus  <u>Sage</u> suukuivus, düspepsia	<u>Sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , iiveldus, hambavalu
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksatalitluse laboratoorsetes näitajates	<u>Sage</u> kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsetes näitajates
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed, nahakuivus, sügelus	<u>Sage</u> lööbed, sügelus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, lihas-skeleti valu (k.a seljavalu <sup>◊</sup> ja jäsemevalu), artralgia, müalgia	<u>Sage</u> seljavalu <sup>◊</sup>
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		<u>Sage</u> neerupuudulikkus <sup>◊</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, perifeerne turse, gripitaoline haigestumine (k.a palavik, köha, farüngiit, müalgia, lihas-skeleti valu, peavalu)	<u>Sage</u> Palavik
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>		<u>Sage</u> Kukkumine

^vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

<sup>◊</sup>Müelodüsplastiliste sündroomide kliinilistes uuringutes teatatud tõsiste kõrvalnähtudena.

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

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

#Müelodüsplastiliste sündroomide puhul kasutatud algoritm:

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

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

<b>Organsüsteem / eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed</b>
-----------------------------------	--	--

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Väga sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , nasofarüngiit, kopsupõletik <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> sinusiit	<u>Sage</u> bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid (k.a oportunistlikud infektsioonid) <sup>◊</sup> , kopsupõletik <sup>◊</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (k.a tsüstid ja polüübid)</b>	<u>Sage</u> kasvaja ägenemisreaktsioon	<u>Sage</u> kasvaja ägenemisreaktsioon, lamerakuline nahavähk <sup>^◊</sup> , basaalarakuline kartsinoom <sup>^◊</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^</sup> , neutropeenia <sup>^◊</sup> , leukopeeniad <sup>◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^◊</sup>	<u>Väga sage</u> trombotsütopeenia <sup>^</sup> , neutropeenia <sup>^◊</sup> , aneemia <sup>◊</sup>  <u>Sage</u> febriilne neutropeenia <sup>^◊</sup> , leukopeeniad <sup>◊</sup>
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<u>Väga sage</u> söögiisu vähenemine, kehakaalu langus, hüpokaleemia  <u>Sage</u> dehüdratsioon <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> dehüdratsioon <sup>◊</sup> , hüponatreemia, hüpokaltseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	<u>Sage</u> insomnia	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	<u>Sage</u> düsgeusia, peavalu, perifeerne neuropaatia	<u>Sage</u> perifeerne sensoorne neuropaatia, letargia
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	<u>Sage</u> vertiigo	
<b>Südame häired</b>		<u>Sage</u> müokardiinfarkt (sealhulgas äge) <sup>^◊</sup> , südamepuudulikkus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	<u>Sage</u> üpotensioon <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> süvaveenitromboos <sup>◊</sup> , kopsuarteri trombemboolia <sup>^◊</sup> , hüpotensioon <sup>◊</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	<u>Väga sage</u> düsnoe <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> düsnoe <sup>◊</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	<u>Väga sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , iiveldus <sup>◊</sup> , oksendamine <sup>◊</sup> , kõhukinnisus  <u>Sage</u> kõhuvalu <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> kõhulahtisus <sup>◊</sup> , kõhuvalu <sup>◊</sup> , kõhukinnisus

<b>Naha ja nahaaluskoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lööbed (sh allergiline dermatiit), sügelus  <u>Sage</u> öine higistamine, nahakuivus	<u>Sage</u> lööbed
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</b>	<u>Väga sage</u> lihasspasmid, seljavalu  <u>Sage</u> artralgia, jäsemevalu, lihasnõrkus <sup>◊</sup>	<u>Sage</u> seljavalu, lihasnõrkus <sup>◊</sup> , artralgia, jäsemevalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		<u>Sage</u> neerupuudulikkus <sup>◊</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	<u>Väga sage</u> väsimus, asteenia <sup>◊</sup> , perifeerne turse, gripitaoline haigestumine (k.a palavik <sup>◊</sup> , köha)  <u>Sage</u> külmavärinad	<u>Sage</u> palavik <sup>◊</sup> , asteenia <sup>◊</sup> , väsimus

^vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

◊Mantelrakulise lümfoomi kliinilistes uuringutes teatatud tõsiste kõrvalnähtudena. Mantelrakulise lümfoomi puhul kasutatud algoritm:

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

*Kokkuvõtlik tabel turuletulekujärgsete kõrvaltoimete kohta*

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

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

<b>Organsüsteem/eelistermin</b>	<b>Kõik kõrvaltoimed/esinemissagedus</b>	<b>3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed / esinemissagedus</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	<u>Teadmata</u> Viirusinfektsioonid, k.a <i>herpes zoster</i> 'i ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine	<u>Teadmata</u> Viirusinfektsioonid, sealhulgas <i>herpes zoster</i> 'i ja B-hepatiidi viiruse reaktiveerumine
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (k.a tsüstid ja polüübid)</b>		<u>Harv</u> Kasvaja lahustussündroom
<b>Immunsüsteemi häired</b>	<u>Teadmata</u> Siirdatud soliidorgani äratõuge	

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

^vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldused”

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Teratogeensus*

Lenalidomiid on struktuurilt sarnane talidomiidiga. Talidomiid on inimesele teadaolevalt teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskekujulisi ja eluohtlikke sünnidefekte. Ahvidel põhjustas lenalidomiid sarnaseid vääramisi, 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: patsientidel, kes saavad pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist säilitusravi lenalidomiidiga*

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

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

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

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

- *Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom: patsiendid, kes ei sobinud siirdamiseks ja keda raviti lenalidomiidiga kombinatsioonis deksametasooniga väikeses annuses*  
Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide kombinatsioonravi lenalidomiidi, melfalaani ja prednisooniga on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema tekkesagedusega (34,1% MPR+R/MPR+p rühmades ja MPp+p rühmas (7,8%)). Täheldati 4. raskusastme febrilse neutropeenia suuremat tekkesagedust (1,7% MPR+R/MPR+p rühmades ja 0,0% MPp+p rühmas).

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

- *Hulgimüeloom: patsiendid, keda on eelnevalt vähemalt üks kord ravitud*  
Lenalidomiidi ja deksametasooni kombineerimine hulgimüeloomiga patsientidel on seotud 4. raskusastme neutropeenia suurema esinemissagedusega (5,1% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,6% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidest). Palavikuga kulgevaid 4. raskusastme febrilse neutropeenia episoode esines harva (0,6% lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitud patsientidest, võrreldes 0,0% platseebo ja deksametasooniga ravitud patsientidest).

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

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

- *Mantelrakulise lümfoomiga patsiendid*  
Mantelrakulise lümfoomiga patsientide ravimisel lenalidomiidiga suureneb 3. või 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus (43,7% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 33,7% kontrollrühma patsientidest II faasi uuringus). 3. või 4. raskusastme febrilse neutropeenia

episoode täheldati 6,0% lenalidomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 2,4% kontrollrühma patsientidel.

#### *Venoosne trombemboolia*

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

#### *Müokardiinfarkt*

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

#### *Veritsemishäired*

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

#### *Allergilised reaktsioonid*

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

#### *Rasked nahareaktsioonid*

On teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, epidermise toksilisest nekrolüüsist ja DRESSist lenalidomiidi kasutamisel. 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 basaali- või lamerakulised nahavähid.

#### *Äge müeloidne leukeemia*

- **Hulgimüeloom**

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

- **Müelodüsplastilised sündroomid**

Vereülekannetest sõltuvatel 5q deletsiooniga patsientidel seostatakse ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise riski ravielsete näitajatega, k.a komplekssete tsütogeneetiliste muutuste ja TP53-mutatsiooniga (vt lõik 4.4). Ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise hinnanguline 2-aastane kumulatiivne risk isoleeritud 5q deletsiooniga patsientidel oli 13,8%, võrreldes 17,3% patsientidel, kellel oli 5q deletsioon ja üks täiendav tsütogeneetiline häire, ja 38,6% kompleksse karüotüübiga patsientidel. Müelodüsplastilise sündroomiga patsientidega lenalidomiidi kliinilise uuringu järelanalüüsil oli hinnanguline 2-aastane progressioonimäär ägedaks müeloidseks leukeemiaks IHC-p53-positiivsetel patsientidel 27,5% ja IHC-negatiivsetel patsientidel 3,6% ( $p = 0,0038$ ). IHC-p53-positiivsetest patsientidest oli ägedaks müeloidseks leukeemiaks progresseerumise risk väiksem



patsientidel, kes saavutasid ravivastusena vereülekannetest 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 ja kolestaatilise hepatiidi segavorm.

#### *Rabdomüolüüs*

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

#### *Kilpnäärmehäired*

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

#### *Kasvaja ägenemisreaktsioon ja kasvaja lahustussündroom*

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

#### *Seedetrakti häired*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Lenalidomiidi toimemehhanism hõlmab antineoplastilist, antiangiogeenset, erütropoeesi stimuleerivat ja immunomoduleerivat toimet. Täpsemalt pärsib lenalidomiid teatud hematopoeetiliste kasvajakarude proliferatsiooni (k.a MM plasmavähirakud, samuti 5. kromosoomi deletsiooniga rakud) suurendab T-rakulist ja loomulike tapjarakkude (NK-rakud)

vahendatud immuunsust ja NKT-rakkude arvu, pärsib angiogeneesi, blokeerides endoteelirakkude migratsiooni ja adhesiooni, ning seeläbi takistab mikroveresoonte formeerumist, võimendab lootehemoglobiini tootmist CD34+ hematopoeesi tüvirakkudes ning pärsib proinflammatoorsete tsütokiinide (nt TNF-alfa ja IL-6) tootmist monotsüütides.

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

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lenalidomiidi efektiivsust ja ohutust on hinnatud viies III faasi uuringus esmaselt diagnoositud hulgmüeloomiga patsientidel, kahes III faasi uuringus ägenenud refraktoorse hulgmüeloomiga patsientidel, mida kirjeldatakse järgnevalt.

#### *Esmaselt diagnoositud hulgmüeloom*

- Lenalidomiidiga säilitusravi patsientidel, kellele on tehtud autoloogsete tüvirakkude siirdamine

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

#### *CALGB 100104*

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

Patsiendid juhuslikustati 90...100 päeva jooksul pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist suhtega 1 : 1 säilitusravile kas lenalidomiidi või platseeboga. Säilitusannus oli 10 mg üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–28. päeval (mida suurendati pärast 3-kuulist ravi annust piirava toksilisuse puudumisel 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 lenalidomiidirühmas (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Mediaanne üldine PFS oli 33,9 kuud (95% CI NE, NE) lenalidomiidirühmas vs. 19,0 kuud (95% CI 16,2; 25,6) platseeborühmas.

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

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

**Tabel 6. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

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

CI = usaldusintervall; HR = riskitiheduste suhe; max = maksimaalne; min = minimaalne; NE = mittehinnatav; OS = üldine elulemus; PFS = progresseerumiseta elulemus;

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

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

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

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

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

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

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

#### *IFM 2005-02*

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

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

Uuringu 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 kasvajatate tasakaalustamatuse avastamist (vt lõik 4.4).

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

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

Uuendatud PFS, andmekogumise lõppkuupäevaga 1. veebruar 2016 (jälgimisperiod 96,7 kuud)

näitab PFS eelise jätkumist: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Mediaanne üldine PFS oli 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 deksametasooniga patsientidel, kellele tüviraku siirdamine ei ole näidustatud*

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

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

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

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

**Tabel 7. Kokkuvõte efektiivsuse üldandmetest**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS uurija hinnangu põhjal (kuud)</b>			
PFS mediaanne <sup>a</sup> kestus, kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
Riskitiheduste suhe (HR), (95% CI) <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>PFS2<sup>e</sup> (kuud)</b>			

PFS2 mediaanne <sup>a</sup> kestus, kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR (95% CI) <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Üldine elulemus, (kuud)</b>			
OS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR (95% CI) <sup>c</sup> ; p-väärtus <sup>d</sup>			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Järelkontroll (kuud)			
Mediaan <sup>f</sup> (min, max), kõik patsiendid	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Müeloomi ravivastus<sup>g</sup>, n (%)</b>			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Üldine ravivastus: täielik, väga hea osaline või osaline ravivastus	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Ravivastuse kestus (kuud)<sup>h</sup></b>			
Mediaan <sup>a</sup> (95% usaldusintervall) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

haiguse progresseerumiseni.

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

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

**Tabel 8. Kokkuvõtte efektiivsuse üldandmetest**

	<b>MPR+R</b> (N = 152)	<b>MPR+p</b> (N = 153)	<b>MPp+p</b> (N = 154)
<b>PFS uurijate hinnangu põhjal (kuud)</b>			
PFS mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR (95% CI); p-väärtus			
MPR + R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs. MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>PFS2 – (kuud)<sup>a</sup></b>			
PFS2 mediaanne <sup>a</sup> kestus kuudes (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR (95% CI); p-väärtus			
MPR + R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
<b>Üldine elulemus (kuud)</b>			
OS mediaanne kestus kuudes <sup>a</sup> (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR (95% CI); p-väärtus			
MPR + R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Järelkontroll (kuud)			
Mediaan (min, max): kõik patsiendid	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Müeloomi ravivastus uurija hinnangu põhjal n (%)</b>			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
SD	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Ravivastus mittemääratav (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Ravivastuse (täielik+osaline) kestus uurija hinnangu põhjal (kuud)</b>			
Mediaan <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

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

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

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

#### *Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi näidustust toetavad uuringud*

Avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline III faasi uuring (ECOG E4A03) hõlmas 445 patsienti, kellel oli esmaselt diagnoositud hulgimüeloom; 222 patsienti jagati juhuvalikuna lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühma ning 223 patsienti lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühma. Lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühma patsientidele manustati lenalidomiidi 25 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ja deksametasooni 40 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1 kuni 4., 9. kuni 12. ja 17. kuni 20. päeval esimese nelja tsükli jooksul. Lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühma patsientidele manustati lenalidomiidi 25 mg ööpäevas iga 28 päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ja väikeses annuses deksametasooni 40 mg ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooni rühmas katkestati 20 patsiendil (9,1%) ravi vähemalt ühel korral, võrreldes 65 patsiendiga (29,3%) lenalidomiidi ja tavaannuses deksametasooni rühmas.

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

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

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

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

Mõlemas uuringus võtsid lenalidomiidi/deksametasoonigrupi (len/dex) patsiendid iga 28-päevase ravitsükli vältel 25 mg lenalidomiidi üks kord ööpäevas 1. kuni 21. päeval ja sarnase platseebokapsli üks kord ööpäevas 22. kuni 28. päeval. Platseebo/deksametasoonigrupis (platseebo/dex) võtsid patsiendid 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 (TTP) kulunud aeg. MM-009 uuringus hinnati kokku 353 patsienti, neist 177 lenalidomiidi/deksametasoonigrupis ja 176 platseebo/deksametasoonigrupis. MM-010 uuringus hinnati kokku 351 patsienti, neist 176 lenalidomiidi/deksametasoonigrupis ja 175 platseebo/deksametasoonigrupis.

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

Mõlema uuringu eelplaneeritud vaheanalüüsid näitasid, et lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi oli peamise 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 lenalidomiidi/deksametasoonigrupis oluliselt kõrgemad kui deksametasooni/platseebogrupis. Nende analüüside tulemused viisid hiljem mõlema uuringu lahtipitseeerimisele, et võimaldada platseebo/deksametasoonigrupi patsientidele ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga.

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

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

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

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

a: Kahesuunaline logaritmiline astaktest ravirühmade elulemusaja kõverate võrdlemiseks b: Kahesuunaline pidevkorrektsiooniga hii-ruut test

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama lenalidomiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgimüeloomi korral (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 kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala 20% ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 50%. Peamistes müügiloa taotlemiseks tehtud uuringutes lenalidomiidi efektiivsuse ja ohutuse kindlakstegemiseks hulгимüeloomi ja müelodüsplastiliste sündroomide ravis manustati ravimit siiski toidukordadest sõltumatult. Seega võib lenalidomiidi manustada koos toiduga või ilma.

### 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 substraatiks inimese rinnavähi resistentsusvalgule (BCRP), multiravimresistentsusvalgu (MRP) transporteritele MRP1, MRP2 või MRP3, orgaaniliste anioonide transporteritele (OAT) OAT1 ja OAT3, orgaanilisi anioone transportivale polüpeptiidile 1B1 (OATP1B1), orgaaniliste kationide transporteritele (OCT) OCT1 ja OCT2, ravimeid ja toksine väljutavale valgule (MATE) MATE1 ja orgaaniliste kationide uudsetele transporteritele (OCTN) OCTN1 ja OCTN2.

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

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

Lenalidomiid metaboliseerub vähe, sest 82% annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Hüdroksülenalidomiid ja N-atsetüül-lenalidomiid moodustavad vastavalt 4,59% ja 1,83%

eritunud annusest. Lenalidomiidi eritumine neerude kaudu ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust ning seetõttu on vähemalt osaliselt tegemist aktiivse eritumisega.

Annuste puhul 5 kuni 25 mg ööpäevas on tervetel vabatahtlikel poolväärtusaeg plasmast ligikaudu 3 tundi ja hulгимüeloomiga patsientidel vahemikus 3 kuni 5 tundi.

#### Eakad

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

#### Neerukahjustus

Lenalidomiidi farmakokineetikat uuriti mittepahaloomulistest seisunditest põhjustatud neerukahjustusega isikutel. Selles uuringus kasutati neerutalitluse määramiseks kaht meetodit: uriiniga eritava kreatiniini mõõtmine 24 tunni jooksul ja kreatiniini kliirensi hindamine Cockrofti-Gaulti valemiga. Tulemused näitavad, et neerutalituse vähenemisel ( $< 50$  ml/min) väheneb proportsionaalselt ka lenalidomiidi kliirens, mille tulemuseks on AUC tõus. AUC suurenes mõõduka neerukahjustusega, raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega uuritavatel vastavalt ligikaudu 2,5; 4 ja 5 korda, võrreldes rühmaga, kuhu kuulusid normaalse neerutalitlusega ja kerge neerukahjustusega uuritavad. Lenalidomiidi poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 3,5 tunnilt (uuritavad kreatiniinikliirensiga  $> 50$  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  $\leq 1,5$  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 (hulгимüeloom) 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 väärandeid, sh läbimatu päarak ning üla- ja alajäsemete väärandid (kõverdunud, lühenenud, väärandiga, väärpöörduvad ja/või puuduvad jäseseosad, liigsed ja/või üleareused sõrmed või varbad) nende emaste ahvide järglastel, kes said seda toimeainet tiinuse ajal.

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

Lenalidomiid võib põhjustada ägedat toksilisust; närilistel oli minimaalne surmav annus suukaudsel manustamisel  $> 2000$  mg/kg ööpäevas. Ravimi korduv suukaudne manustamine rottidele annustes 75, 150 ja 300 mg/kg ööpäevas kuni 26 nädala jooksul põhjustas pöörduva ja raviga seotud neeruvaagna mineralisatsiooni kõigi 3 annuse korral, muutus oli märgatavam

emasloomadel. Kõrvaltoimete vaba annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) jäi alla 75 mg/kg ööpäevas ning ületab ligikaudu 25-kordselt AUC väärtustel põhineva ööpäevase ekspositsiooni inimesel. Ahvidele 4 ja 6 mg/kg ööpäevas korduval suukaudsel manustamisel kuni 20 nädala jooksul täheldati suuremat ja olulist toksilisust (märkimisväärne kaalulangus, erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu langus, mitme organi verejooks, mao-sooletrakti põletik, lümfoïdkoe 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 kergemat langust ja tüümuse atroofiat. Annuse 1 mg/kg ööpäevas korral, mis vastab AUC võrdluste põhjal ligikaudu samale annusele inimesel, täheldati vere valgeliblede hulga kergemat supressiooni.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos (E460 (i))

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E470b)

#### Kapsli kest

Želatiin

titaandioksiid (E171)

Ainult 2,5 mg, 10 mg, 15 mg: indigokarmiin (E132)

Ainult 2,5 mg, 10 mg: kollane raudoksiid (E172)

#### Trükivärv

Šellak (E904)

Propüleenglükool (E1520)

Must raudoksiid (E172)

Kaaliumhüdroksoid (E525)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

oPA/Al/PVC/alumiiniumkilest blistrid.  
Pakendis on 7, 14, 21, 28 või 42 kapslit.

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.

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

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

2,5 mg: 972518  
5 mg: 972618  
10 mg: 972718  
15 mg: 972818  
25 mg: 972918

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.10.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2020