

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 5 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 10 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 15 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 20 mg kietosios kapsulės  
Revlimid 25 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 2,5 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 73,5 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 147 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 7,5 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 144,5 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 294 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 15 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 15 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra 289 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 20 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 244,5 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

### Revlimid 25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 25 mg lenalidomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg laktozės (bevandenės laktozės pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

### **3. FARMACINĖ FORMA**

Kietoji kapsulė.

#### Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės

Melsvai žalios / baltos kapsulės, 4 dydžio, 14,3 mm, pažymėtos „REV 2.5 mg“.

#### Revlimid 5 mg kietosios kapsulės

Baltos kapsulės, 2 dydžio, 18,0 mm, pažymėtos „REV 5 mg“.

#### Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės

Šviesiai geltonos / baltos kapsulės, 2 dydžio, 18,0 mm, pažymėtos „REV 7.5 mg“.

#### Revlimid 10 mg kietosios kapsulės

Melsvai žalios / šviesiai geltonos kapsulės, 0 dydžio, 21,7 mm, pažymėtos „REV 10 mg“.

#### Revlimid 15 mg kietosios kapsulės

Šviesiai mėlynos / baltos kapsulės, 0 dydžio, 21,7 mm, pažymėtos „REV 15 mg“.

#### Revlimid 20 mg kietosios kapsulės

Melsvai žalios / šviesiai mėlynos kapsulės, 0 dydžio, 21,7 mm, pažymėtos „REV 20 mg“.

#### Revlimid 25 mg kietosios kapsulės

Baltos kapsulės, 0 dydžio, 21,7 mm, pažymėtos „REV 25 mg“.

### **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

#### **4.1 Terapinės indikacijos**

##### Dauginė mieloma

Revlimid monoterapija skirta naujai diagnozuota daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems buvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, palaikomajam gydymui.

Revlimid derinys su kitais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.2 skyrių) skirtas anksčiau negydyta daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydymui (žr. 4.2 skyrių).

Revlimid kartu su deksametazonu skirtas suaugusių pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui.

##### Mielodisplaziniai sindromai

Revlimid monoterapija skirta suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta nuo transfuzijos priklausoma anemija dėl mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplazinių sindromų, susijusių su izoliuota 5q delecijos citogenetine anomalija, kai kiti gydymo variantai nėra pakankamai veiksmingi ar tinkami.

##### Mantijos ląstelių limfoma

Revlimid monoterapija skirta recidyvine arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma sergančių suaugusių pacientų gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Revlimid turi prižiūrėti gydytojas, turintis priešvėžinių vaistų skyrimo patirties.

Visoms toliau pateikiamoms indikacijoms:

- Dozė koreguojama atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinius duomenis (žr. 4.4 skyrių).
- Gydomo ir gydymo atnaujinimo metu, koreguojant 3-ojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopeniją, neutropeniją ar kitos rūšies 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinį poveikį, kuris siejamas su lenalidomido vartojimu, dozes rekomenduojama keisti.
- Neutropenijos atveju reikia spręsti dėl augimo faktorių skyrimo pacientui gydyti.
- Jei praleidus dozę praėjo mažiau nei 12 valandų, pacientas gali vartoti dozę. Jei praleidus įprasto dozės vartojimo laiką praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas turi nebevartoti tos dozės ir vartoti kitą dozę kitą dieną įprastu laiku.

### Dozavimas

#### Naujai diagnozuota dauginė mieloma (NDDM)

- Palaikomasis gydymas lenalidomidu pacientams, kuriems buvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT)

Palaikomąjį gydymą lenalidomidu reikia pradėti po hematologinės būklės normalizavimosi po AKLT, jei nėra progresavimo požymių. Lenalidomido pradėti vartoti negalima, jei absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra  $< 1,0 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### *Rekomenduojama dozė*

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 10 mg vieną kartą per parą, vartojama nuolat (1-28-ą pasikartojančių 28 dienų ciklo dienomis), kol liga neprogresuoja arba kol nepasireiškia netoleravimas. Po 3 palaikomojo gydymo lenalidomidu ciklų dozę galima padidinti iki 15 mg geriamosios dozės vieną kartą per parą, jei ji toleruojama.

- *Dozės mažinimo etapai*

	Pradinė dozė (10 mg)	Jei dozė padidinta (15 mg) <sup>a</sup>
Dozės lygis -1	5 mg	10 mg
Dozės lygis -2	5 mg (1-21-ą dienomis kas 28 dienas)	5 mg
Dozės lygis -3	Netaikoma	5 mg (1-21-ą dienomis kas 28 dienas)
	Negalima vartoti mažesnės nei 5 mg dozės (1-21-ą dienomis kas 28 dienas)	

<sup>a</sup> Po 3 palaikomojo gydymo lenalidomidu ciklų dozę galima padidinti iki 15 mg geriamosios dozės, jei ji toleruojama.

- Trombocitopenija

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu vieną kartą per parą
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu vieną kartą per parą

- Neutropenija

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas <sup>a</sup>
Sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu vieną kartą per parą
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu vieną kartą per parą

<sup>a</sup> Gydytoju nuožiūra, jei neutropenija yra vienintelis toksinis poveikis skiriant preparatą bet koku dozės lygiu, papildomai skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF) ir išlaikomas lenalidomido dozės lygis.

- Lenalidomido ir deksametazono derinys iki ligos progresavimo pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei ANS  $< 1,0 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius  $< 50 \times 10^9/l$ .

### Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 25 mg vieną kartą per parą 1-21-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis.

Rekomenduojama geriamoji deksametazono dozė yra 40 mg vieną kartą per parą 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis. Pacientai gali tęsti gydymą lenalidomidu ir deksametazonu, kol liga neprogresuoja arba kol nepasireiškia netoleravimas.

### • Dozės mažinimo etapai

	Lenalidomidas <sup>a</sup>	Deksametazonas <sup>a</sup>
Pradinė dozė	25 mg	40 mg
Dozės lygis -1	20 mg	20 mg
Dozės lygis -2	15 mg	12 mg
Dozės lygis -3	10 mg	8 mg
Dozės lygis -4	5 mg	4 mg
Dozės lygis -5	2,5 mg	Netaikoma

<sup>a</sup> Abiejų vaistinių preparatų dozės galima mažinti atskirai

### • Trombocitopenija

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 25 \times 10^9/l$	Nutraukti lenalidomido vartojimą likusio ciklo metu <sup>a</sup>
Vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skiriant kito ciklo metu, sumažinti vienu dozės lygiu.

<sup>a</sup> Jeigu dozė ribojantis toksinis poveikis (DRTP) pasireiškia vėliau nei 15 ciklo dieną, lenalidomido vartojimą reikia laikinai nutraukti bent jau iki esamo 28 dienų ciklo pabaigos.

### • Neutropenija

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$ , kai neutropenija yra vienintelis stebimas toksinis poveikis	Vėl skirti pradinę lenalidomido dozę vieną kartą per parą
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kai stebimas kitas nei neutropenija nuo dozės priklausantis toksinis poveikis kraujodarai	Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu vieną kartą per parą
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu vieną kartą per parą.

Dėl toksinio poveikio kraujodarai lenalidomido dozė galima vėl skirti kito didesnio lygio dozė (didinant iki pradinės dozės), jei pagerėjo kaulų čiulpų funkcija (toksinio poveikio kraujodarai nepasireiškė mažiausiai 2 iš eilės ciklus: ANS buvo  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius buvo  $\geq 100 \times 10^9/l$  naujo ciklo pradžioje).

### • Lenalidomido derinio su melfalanu ir prednizonu vartojimas, po to taikant palaikomąjį gydymą lenalidomidu pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei ANS yra  $< 1,5 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 75 \times 10^9/l$ .

### Rekomenduojama dozė

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 10 mg kartą per parą 1-21-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis ne ilgiau kaip 9 ciklus, geriamoji 0,18 mg/kg melfalano dozė 1-4-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis, geriamoji 2 mg/kg prednizono dozė 1-4-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis. Pacientai, kurie baigė 9 ciklus arba kurie negali baigti gydymo vaistinių preparatų deriniu dėl netoleravimo, yra gydomi tik lenalidomidu taip: skiriant 10 mg kartą per parą 1-21-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis, kol liga neprogresuoja.

- *Dozės mažinimo etapai*

	Lenalidomidas	Melfalanas	Prednizonas
Pradinė dozė	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dozės lygis -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dozės lygis -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dozės lygis -3	2,5 mg	Netaikoma	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Jei neutropenija yra vienintelis toksinis poveikis skiriant vaistinį preparatą bet kokių dozės lygiu, papildomai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF) ir palaikyti lenalidomido dozės lygi

- *Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Pirmas sumažėjimas iki $< 25 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 25 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą ir melfalaną -1 dozės lygiu
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2 arba -3 dozės lygis) vieną kartą per parą.

- *Neutropenija*

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kai neutropenija yra vienintelis stebimas toksinis poveikis	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti pradinę lenalidomido dozę vieną kartą per parą
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kai stebimas kitas nei neutropenija nuo dozės priklausantis toksinis poveikis kraujodarai	Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu vieną kartą per parą
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu vieną kartą per parą.

<sup>a</sup> Jei tiriamajam nebuvo taikomas gydymas G-KSF, pradėti gydymą G-KSF. Jei neutropenija yra vienintelis DRTP, jei reikia, kito ciklo 1 dieną tęsti gydymą G-KSF ir palaikyti lenalidomido dozę. Priešingu atveju kito ciklo pradžioje dozę sumažinti vienu dozės lygiu.

*Dauginė mieloma, kai prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas*

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei ANS yra  $< 1,0 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 75 \times 10^9/l$  arba, priklausomai nuo kaulų čiulpų infiltracijos plazminėmis ląstelėmis, trombocitų skaičius  $< 30 \times 10^9/l$ .

*Rekomenduojama dozė*

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 25 mg vieną kartą per parą 1-21-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis. Rekomenduojama geriamoji deksametazono dozė yra 40 mg vieną kartą per parą 1-4, 9-12 ir 17-20 kiekvieno 28 dienų ciklo dienas pirmus 4 gydymo ciklus, po to 40 mg vieną kartą per parą 1-4 kiekvieno 28 dienų ciklo parą.

Vaistą skiriantys gydytojai turi atidžiai įvertinti, kokią deksametazono dozę reikia vartoti, atsižvelgdami į paciento būklę ir ligos eigą.

- *Dozės mažinimo etapai*

Pradinė dozė	25 mg
Dozės lygis -1	15 mg
Dozės lygis -2	10 mg
Dozės lygis -3	5 mg

- *Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Pirmas sumažėjimas iki $< 30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu  Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2 arba -3 dozės lygis) vieną kartą per parą. Neskirkite mažesnės dozės nei 5 mg vieną kartą per parą.

- *Neutropenija*

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kai neutropenija yra vienintelis stebimas toksinis poveikis	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti pradinę lenalidomido dozę vieną kartą per parą
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kai stebimas kitas nei neutropenija nuo dozės priklausantis toksinis poveikis kraujodarai	Vėl skirti lenalidomidą -1 dozės lygiu vieną kartą per parą
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu  Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1, -2 arba -3 dozės lygis) vieną kartą per parą. Neskirkite mažesnės nei 5 mg dozės vieną kartą per parą.

*Mielodisplaziniai sindromai (MDS)*

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei ANS  $< 0,5 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius  $< 25 \times 10^9/l$ .

*Rekomenduojama dozė*

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 10 mg vieną kartą per parą 1-21-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis.

- *Dozės mažinimo etapai*

Pradinė dozė	10 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -1	5 mg vieną kartą per parą 1-28 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -2	2,5 mg vieną kartą per parą 1-28 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -3	2,5 mg kas antrą parą 1-28 dienomis kas 28 dienas

- *Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 25 \times 10^9/l$ Mažiausiai 2 kartus $\geq 7$ dienas vėl pasiekia $\geq 25 \times 10^9/l$ – $< 50 \times 10^9/l$ arba kai trombocitų skaičius bet kuriuo metu vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1, -2 arba -3 dozės lygis)

- *Neutropenija*

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1, -2 arba -3 dozės lygis)

### *Gydymo lenalidomidu nutraukimas*

Gydymą lenalidomidu reikia nutraukti pacientams, kuriems per 4 mėnesius nuo gydymo pradžios nebuvo bent mažo eritroidinių ląstelių atsako, kurį rodo mažiausiai 50 % transfuzijos poreikio sumažėjimas arba, jei transfuzija netaikoma, hemoglobino kiekio padidėjimas 1 g/dl.

### *Mantijos ląstelių limfoma*

#### *Rekomenduojama dozė*

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 25 mg vieną kartą per parą 1-21-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis.

#### • *Dozės mažinimo etapai*

Pradinė dozė	25 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -1	20 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -2	15 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -3	10 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -4	5 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -5	2,5 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas <sup>1</sup> 5 mg kas antrą parą 1-21 dienomis kas 28 dienas

<sup>1</sup> - Šalyse, kuriose tiekiamos 2,5 mg kapsulės.

#### • *Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 50 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu ir mažiausiai kas 7 dienas atlikti pilną kraujo tyrimą (PKT)
Vėl pasiekia $\geq 60 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1 dozės lygis)
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $50 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu ir mažiausiai kas 7 dienas atlikti pilną kraujo tyrimą (PKT)
Vėl pasiekia $\geq 60 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2, -3, -4 ar -5 dozės lygis) Neskirkite mažesniu nei -5 dozės lygiu

#### • *Neutropenija*

Kai neutrofilų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 1 \times 10^9/l$ mažiausiai 7 dienas arba Sumažėjimas iki $< 1 \times 10^9/l$ su susijusiu karščiavimu ( $\geq 38,5^\circ C$ kūno temperatūra) arba Sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu ir mažiausiai kas 7 dienas atlikti pilną kraujo tyrimą (PKT)
Vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1 dozės lygis)
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $1 \times 10^9/l$ mažiausiai 7 dienas arba sumažėjimas iki $< 1 \times 10^9/l$ su susijusiu karščiavimu ( $\geq 38,5^\circ C$ kūno temperatūra) arba sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2, -3, -4, -5 dozės lygis). Neskirkite mažesniu nei -5 dozės lygiu

### *Naviko paūmėjimo reakcija*

Pacientams, kuriems nustatyta 1-ojo ar 2-ojo laipsnio naviko paūmėjimo reakcija (NPR), gydytojo nuožiūra gydymą lenalidomidu galima tęsti jo nenutraukiant ir nekoreguojant. Pacientams, kuriems nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio NPR, gydymą lenalidomidu reikia nutraukti, kol NPR sumažės iki  $\leq 1$ -ojo laipsnio, o simptomams koreguoti pacientus galima gydyti vadovaujantis 1-ojo ir 2-ojo laipsnio NPR gydymo rekomendacijomis (žr. 4.4 skyrių).



### Visos indikacijos

Nustačius kitos rūšies 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinį poveikį, kuris siejamas su lenalidomido vartojimu, reikia nutraukti gydymą ir tik tada vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu, kai toksinis poveikis bus sumažėjęs iki  $\leq 2$  laipsnio (gydytojo nuožiūra).

Gali reikėti sustabdyti ar nutraukti lenalidomido vartojimą pasireiškus 2 arba 3 laipsnio odos bėrimui. Lenalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus angioneurozinei edemai, 4 laipsnio bėrimui, eksfoliaciniam ar pūsliniam bėrimui arba įtarus Stivenso-Džonsono sindromą (SDS), toksinę epidermio nekrozę (TEN) ar vaistų reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS); net šioms reakcijoms išnykus, vaistinio preparato vartoti negalima.

### Ypatingos populiacijos

- Vaikų populiacija

Revlimid negalima vartoti vaikams ir paaugliams nuo gimimo iki 18 metų, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 5.1 skyrių).

- Senyviems pacientams

Turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje. Atliekant klinikinius tyrimus lenalidomidą buvo skirtas pacientams su dauginė mieloma iki 91 metų amžiaus, pacientams su mielodisplaziniais sindromais iki 95 metų amžiaus ir mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams iki 88 metų amžiaus (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi senyviems pacientams dažniau pasitaiko inkstų funkcijos nepakankamumas, dozė turi būti parenkama atsargiai bei turėtų būti stebima inkstų funkcija.

#### *Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie netinkami transplantacijai*

75 metų ir vyresnius pacientus, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, reikia atidžiai įvertinti, prieš svarstant, ar skirti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Vyresniems nei 75 metų pacientams, gydomiems lenalidomido ir deksametazono deriniu, pradinė deksametazono dozė yra 20 mg per parą, vartojama 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą kiekvieno 28 dienų gydymo ciklo dienomis.

Vyresniems nei 75 metų pacientams, gydomiems lenalidomido melfalano ir prednizono deriniu, dozės koreguoti nereikia.

Lenalidomidą vartojusiems 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, dažniau nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų ir nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą.

Gydymą lenalidomidu kartu su kitais vaistiniais preparatais blogiau toleravo vyresni nei 75 metų pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, nei jaunesnių pacientų populiacija. Šiems pacientams dažniau buvo nutrauktas gydymas dėl netoleravimo (3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių), lyginant su jaunesniais nei 75 metų pacientais.

#### *Dauginė mieloma: pacientai, kuriems prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas*

65 metų amžiaus ir vyresnių pacientų su dauginė mieloma dalis lenalidomido/deksametazono ir placebo/deksametazono grupėse skyrėsi nereikšmingai. Vaisto saugumo ir veiksmingumo bendro skirtumo lyginant šiuos ir jaunesnius pacientus nebuvo, tačiau negalima atmesti didesnės predispozicijos vyresnio amžiaus pacientams.

#### *Mielodisplaziniai sindromai*

Lenalidomidu gydomiems pacientams, sergantiems mielodisplaziniais sindromais, saugumo ir veiksmingumo bendro skirtumo tarp vyresnių kaip 65 metų ir jaunesnių pacientų nenustatyta.

### Mantijos ląstelių limfoma

Lenalidomidu gydomiems pacientams, sergantiems mantijos ląstelių limfoma, saugumo ir veiksmingumo bendro skirtumo tarp 65 metų ar vyresnių pacientų ir jaunesnių kaip 65 metų pacientų nenustatyta.

- Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Lenalidomidas pirmiausia šalinamas per inkstus, todėl pacientai, kuriems yra didesnio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, gali blogiau toleruoti gydymą (žr. 4.4 skyrių). Vaisto dozė turi būti parenkama atidžiai ir patariama stebėti inkstų funkciją.

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ir dauginė mieloma, mielodisplaziniai sindromai arba mantijos ląstelių limfoma, dozės koreguoti nereikia. Toliau pateiktas dozės koregavimas yra rekomenduojamas gydymo pradžioje ir viso gydymo metu pacientams su vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba esant terminalinės stadijos inkstų ligai.

Galutinės stadijos inkstų ligos (KLkr < 30 ml/min, reikalinga dializė) III fazės tyrimų patirties nėra.

### Dauginė mieloma

<b>Inkstų funkcija (KLkr)</b>	<b>Dozės koregavimas (1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienos)</b>
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $30 \leq \text{KLkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg vieną kartą per parą <sup>1</sup>
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min, nereikalinga dializė)	7,5 mg vieną kartą per parą <sup>2</sup> 15 mg kas antrą parą
Galutinės stadijos inkstų liga (ESRD) (KLkr < 30 ml/min, reikalinga dializė)	5 mg vieną kartą per parą. Dializės dienomis dozė turi būti skiriama po dializės.

<sup>1</sup> Dozė gali būti padidinta iki 15 mg vieną kartą per parą po 2 ciklų, jei nėra atsako į gydymą ir jei pacientas toleruoja gydymą.

<sup>2</sup> Šalyse, kuriose tiekama 7,5 mg kapsulė.

### Mielodisplaziniai sindromai

<b>Inkstų funkcija (KLkr)</b>	<b>Dozės koregavimas</b>	
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $30 \leq \text{KLkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Pradinė dozė	5 mg vieną kartą per parą (1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -1*	2,5 mg vieną kartą per parą (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -2*	2,5 mg kas antrą parą (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas: (KLkr < 30 ml/min, nereikalinga dializė)	Pradinė dozė	2,5 mg vieną kartą per parą (1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -1*	2,5 mg kas antrą parą (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -2*	2,5 mg du kartus per savaitę (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
Galutinės stadijos inkstų liga (ESRD) (KLkr < 30 ml/min, reikalinga dializė)	Pradinė dozė	2,5 mg vieną kartą per parą (1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -1*	2,5 mg kas antrą parą (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
	Dozės lygis -2*	2,5 mg du kartus per savaitę (1-28 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
Dializės dienomis dozė turi būti skiriama po dializės		

\* Rekomenduojami dozių mažinimo etapai gydymo ir gydymo atnaujinimo metu koreguojant 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropeniją ar trombocitopeniją ar kitos rūšies 3-ojo ar 4-ojo laipsnio toksinį poveikį, kuris siejamas su lenalidomido vartojimu, kaip aprašyta pirmiau.

### Mantijos ląstelių limfoma

<b>Inkstų funkcija (KLkr)</b>	<b>Dozės koregavimas (1-21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienos)</b>
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $30 \leq \text{KLkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg vieną kartą per parą <sup>1</sup>
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , nereikalinga dializė)	7,5 mg vieną kartą per parą <sup>2</sup> 15 mg kas antrą parą
Galutinės stadijos inkstų liga ( <i>ESRD</i> ) ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , reikalinga dializė)	5 mg vieną kartą per parą. Dializės dienomis dozė turi būti skiriama po dializės.

<sup>1</sup> Dozė gali būti padidinta iki 15 mg vieną kartą per parą po 2 ciklų, jei nėra atsako į gydymą ir jei pacientas toleruoja gydymą.

<sup>2</sup> Šalyse, kuriose tiekama 7,5 mg kapsulė.

Pradėjus gydymą lenalidomidu, tolesnis lenalidomido dozės keitimas pacientams su inkstų funkcijos sutrikimu turi būti pagrįstas individualiu paciento gydymo toleravimu, kaip aprašyta pirmiau.

- Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Lenalidomidas nebuvo oficialiai tirtas pacientams su kepenų funkcijos nepakankamumu ir nėra jokių specifinių dozės rekomendacijų.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Revlimid kapsulės turi būti geriamos nustatytomis dienomis maždaug tuo pačiu laiku. Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti. Kapsules reikia praryti nepažeistas, geriausia – užsigeriant vandeniu, galima vartoti su maistu ar be jo.

Išimant kapsulę iš lizdinės plokštelės, rekomenduojama spausti tik vieną kapsulės galą, taip sumažinant kapsulės deformavimo arba perlaužimo riziką.

#### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas.
- Vaisingos moterys, kol neįgyvendintos visos Nėštumo prevencijos programos sąlygos (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Atsargumas nėštumo metu

Lenalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Beždžionėms lenalidomidas sukėlė apsigimimų, panašių į tuos, kurie aprašyti su talidomidu (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Jei lenalidomidas vartojamas nėštumo metu, gali pasireikšti teratogeninis lenalidomido poveikis žmonėms.

Nėštumo prevencijos programos sąlygos turi būti įgyvendintos visoms pacientėms, nebent yra akivaizdus įrodymas, kad pacientė yra nevaisinga.

##### Nevaisingos moters kriterijai

Pacientė moteris ar paciento vyro partnerė laikoma vaisinga, nebent ji atitinka bent vieną iš toliau nurodytų kriterijų:

- Amžius  $\geq 50$  metų ir natūrali amenoreja trunka  $\geq 1$  metus (amenoreja dėl vėžio gydymo arba žindymo metu neatmeta pastojimo galimybės)
- Gydytojo ginekologo patvirtintas ankstyvas kiaušidžių nepakankamumas
- Anksčiau atlikta abipusė gimdos priedų pašalinimo operacija ar histerektomija
- XY genotipas, Turner'io sindromas, gimdos agenezė.

## Patarimai

Vaisingai moteriai gydymas lenalidomidu kontraindikuotinas, išskyrus:

- Ji supranta galimą teratogeninio poveikio riziką dar negimusiam vaikui
- Ji supranta veiksmingos ir nenutrūkstamos kontracepcijos poreikį 4 savaites prieš pradėdant gydymą, viso gydymo metu ir 4 savaites gydymui pasibaigus
- Net jei vaisingai moteriai yra amenorėja, ji turi atsižvelgti į visus patarimus dėl veiksmingos kontracepcijos
- Ji turi sugebėti naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis
- Ji yra informuota ir supranta galimas nėštumo pasekmes ir skubios konsultacijos poreikį iškilus nėštumo tikimybei
- Ji supranta poreikį pradėti gydymą, kai tik po neigiamo nėštumo testo gaus lenalidomidą
- Ji supranta poreikį ir sutinka atlikti nėštumo testą kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija
- Ji patvirtina, kad supranta su lenalidomido vartojimu susijusią riziką bei būtinas atsargumo priemones.

Farmakokinetikos duomenys rodo, kad sveikiems tiriamiesiems gydymo metu lenalidomido labai mažais kiekiais patenka į spermą; praėjus 3 dienoms po veikliosios medžiagos vartojimo nutraukimo, lenalidomido spermoje neaptinkama (žr. 5.2 skyrių). Atsargumo dėlei visi lenalidomidą vartojantys pacientai vyrai, įskaitant ypatingas populiacijas, kuriose yra ilgesnis eliminacijos laikas, pavyzdžiui, yra inkstų funkcijos sutrikimas, turi įvykdyti toliau pateiktas sąlygas:

- Supranta galimą teratogeninio poveikio riziką, jei turi lytinių santykių su nėščia arba vaisingo amžiaus moterimi
- Supranta, kad reikia naudoti prezervatyvą lytinių santykių metu su nėščia arba vaisinga moterimi, nenaudojančia veiksmingos kontracepcijos (net jei vyrui atlikta vazektomija), gydymo metu ir paskui 1 savaitę po vartojimo sustabdymo ir (arba) gydymo nutraukimo.
- Supranta, kad jei jo partnerė pastoja jam vartojant Revlimid arba netrukus po vartojimo sustabdymo, jis turi nedelsdamas informuoti savo gydytoją, ir kad rekomenduojama nukreipti partnerę teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui.

Vaistą skiriantis gydytojas turi būti įsitikinęs dėl vaisingos moters:

- Pacientė laikysis Nėštumo prevencijos programos sąlygų, įskaitant patvirtinimą, kad ji gerai suprato šias sąlygas
- Pacientė patvirtina anksčiau minėtas sąlygas

## Kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti vieną veiksmingą kontracepcijos metodą 4 savaites prieš pradėdamos gydymą, gydymo metu ir 4 savaites po gydymo lenalidomidu pabaigos bei net ir laikinai nutraukus gydymą, išskyrus tuos atvejus, kai pacientė visiškai ir nuolatos susilaiko nuo lytinių santykių, tai patvirtinant kas mėnesį. Jei pacientas nenaudoja veiksmingos kontracepcijos, jis turi būti nukreiptas pas atitinkamos srities sveikatos priežiūros specialistą, kad pradėtų vartoti kontracepcijos priemones.

Gali būti apsvarstomi šie tinkamos kontracepcijos metodų pavyzdžiai:

- Kontraceptinis implantas
- Levonorgestrelį atpalaiduojanti vartojimo į gimdą sistema (VGS)
- Medroksiprogesterono acetato depo injekcija
- Kiaušintakių sterilizacija
- Lytiniai santykiai tik su vyru, kuriam atlikta vazektomija, kuri patvirtinta dviem neigiamais ejakuliacijos tyrimais
- Ovuliaciją slopinančios tik progesterono turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. dezogestrelis)

Dėl padidėjusios venų tromboembolijos rizikos daugine mieloma sergančioms ir lenalidomido derinį su kitais vaistinėmis preparatais vartojančioms pacientėms ir dėl kiek mažesnės rizikos daugine mieloma arba mielodisplaziniais sindromais ir mantijos ląstelių limfoma sergančioms ir tik lenalidomidą vartojančioms pacientėms nerekomenduojama vartoti sudėtinės geriamosios kontracepcijos tablečių (taip pat žr. 4.5 skyrių). Jei pacientė vartoja sudėtinius geriamuosius

kontraceptikus, turėtų būti apsvaistytas šio kontracepcijos metodo pakeitimas vienu iš anksčiau pateiktų veiksmingų kontracepcijos metodų. Venų tromboembolijos rizika išlieka dar 4-6 savaites po sudėtinių geriamųjų kontraceptikų vartojimo nutraukimo. Kontraceptinių steroidų veiksmingumas gali sumažėti gydymo su deksametazonu metu (žr. 4.5 skyrių).

Implantai ir levonorgestrelį atpalaiduojančios vartojimo į gimdą sistemos yra susijusios su padidėjusia infekcijos patekimo rizika jų įdėjimo metu bei nereguliaraus kraujavimo iš makšties rizika. Ypač pacientams su neutropenija turi būti apsvaistomas profilaktinis antibiotikų skyrimas.

Varį atpalaiduojančios vartojimo į gimdą sistemos paprastai nėra rekomenduojamos dėl potencialios infekcijos patekimo rizikos įdėjimo metu ir kraujo praradimo menstruacijų metu, kas galėtų kelti pavojų pacientėms, turinčioms neutropeniją ar trombocitopeniją.

#### Nėštumo testai

Remiantis mūsų praktika, mediciniškai patikimus nėštumo testus, kurių minimalus jautrumas yra 25 mTV/ml, vaisingos moterys turi atlikti taip, kaip nurodyta toliau. Tai taikytina ir toms vaisingoms moterims, kurios praktikuoja visišką ir nuolatinį susilaikymą nuo lytinių santykių. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Lenalidomidas vaisingoms moterims turi būti išduotas per 7 dienas po jo išrašymo.

#### Prieš pradėdant gydymą

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti atliktas vizito, kurio metu skiriamas lenalidomidas, metu arba likus 3 dienoms iki šio vizito pas vaistus skiriančią gydytoją pacientei, kuri pastarąsias 4 savaites naudojo veiksmingą kontracepciją. Tyrimas turi užtikrinti, kad gydymą lenalidomidu pradėdanti pacientė nėra nėščia.

#### Stebėjimas ir gydymo nutraukimas

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti kartojamas kas 4 savaites, įskaitant 4 savaites po gydymo nutraukimo, nebent yra patvirtintas kiaušintakių sterilizacijos atvejis. Šie nėštumo testai turi būti atliekami apsilankymo pas vaistus skiriančią gydytoją dieną arba likus 3 dienoms iki apsilankymo.

#### Papildomos atsargumo priemonės

Pacientas turi būti įspėtas niekuomet neduoti šio vaistinio preparato kitam asmeniui ir pabaigus gydymą grąžinti visas nesuvartotas kapsules savo vaistininkui saugiai tvarkyti.

Gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo lenalidomidu nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru.

#### Mokomoji medžiaga, preparato išrašymo ir išdavimo apribojimai

Siekdamas padėti pacientams išvengti lenalidomido poveikio vaisiui, registruotojas pateiks informacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams, kad būtų sustiprintas perspėjimas apie galimą teratogeninį lenalidomido poveikį, kad prieš pradėdant gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtų patariama kontracepcijos klausimais ir patariama dėl būtinybės atlikti nėštumo testus. Preparatą išrašantis asmuo turi informuoti pacientus vyrus ir moteris apie galimą teratogeninio poveikio riziką ir griežtas nėštumo prevencijos priemones, kaip aprašyta Nėštumo prevencijos programoje, ir pateikti pacientams atitinkamą paciento mokomąją brošiūrą, paciento kortelę ir (arba) lygiavertę priemonę, vadovaujantis šalyje įgyvendinta paciento kortelių sistema. Bendradarbiaujant su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija, buvo įgyvendinta nacionalinė kontroliuojamo platinimo sistema. Į nacionalinę kontroliuojamo platinimo sistemą įeina paciento kortelės ir (arba) lygiavertės priemonės naudojimas išrašymo ir (arba) išdavimo kontrolei užtikrinti bei su indikacija susijusių išsamių duomenų rinkimas, siekiant atidžiai stebėti vartojimą ne pagal indikaciją (*off-label use*) kiekvienoje nacionalinėje teritorijoje. Idealiu atveju nėštumo testas turi būti atliktas ir vaistas turi būti paskirtas ir išduotas tą pačią dieną. Lenalidomidas vaisingoms moterims turi būti išduotas per 7 dienas po jo išrašymo ir po medikų prižiūrimo neigiamo nėštumo testo rezultato. Vaisingo amžiaus moterims receptai gali galioti ne ilgiau nei 4 savaites, visiems kitiems pacientams – ne ilgiau nei 12 savaičių.

## Kiti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Miokardo infarktas

Gauta pranešimų apie miokardo infarktą lenalidomidą vartojantiems pacientams, ypač tokiems, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, ir per pirmuosius 12 mėnesių vartojant derinį su deksametazonu. Pacientus, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, įskaitant ankstesnę trombozę, reikia atidžiai stebėti ir imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją).

### Venų ir arterijų tromboemboliniai reiškiniai

Pacientams, sergantiems daugine mieloma, lenalidomido ir deksametazono derinio vartojimas yra susijęs su didesne venų tromboembolijos (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių tromboembolijos) rizika. Venų tromboembolija rečiau nustatyta vartojant lenalidomido derinį su melfalanu ir prednizonu.

Pacientams, sergantiems daugine mieloma arba mielodisplaziniais sindromais ir mantijos ląstelių limfoma, gydymas tik lenalidomidu buvo susijęs su mažesne venų tromboembolijos (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių tromboembolijos) rizika nei pacientams, sergantiems daugine mieloma, gydomiems lenalidomido deriniu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, sergantiems daugine mieloma, lenalidomido ir deksametazono derinio vartojimas yra susijęs su didesne arterijų tromboembolijos (daugiausiai miokardo infarkto ir cerebrovaskulinių reiškinių) rizika, rečiau nustatyta vartojant lenalidomido derinį su melfalanu ir prednizonu. Mažesnė arterinės tromboembolijos reiškinių (ATR) rizika yra daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems vien lenalidomidu, nei daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems lenalidomido deriniu su kitais vaistiniais preparatais.

Todėl pacientus, kuriems yra žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant ankstesnę trombozę, reikia atidžiai stebėti. Reikia imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją). Kartu skiriamos eritropoezę skatinančios medžiagos arba tromboemboliniai reiškiniai anamnezėje taip pat gali padidinti trombozės riziką šiems pacientams. Kaip bebūtų, eritropoezę skatinančios medžiagos ar kiti trombozės riziką galintys padidinti veiksniai, tokie kaip hormonų pakeičiamoji terapija, lenalidomidu bei deksametazonu gydomiems pacientams su daugine mieloma, turi būti skiriami atsargiai. Jei hemoglobino koncentracija aukštesnė nei 12 g/dl, gydymą eritropoezę skatinančiomis medžiagomis reikia nutraukti.

Pacientas ir gydytojas įspėjami stebėti tromboembolijos požymius ir simptomus. Pacientas turi būti informuotas, kad pasireiškus tokiems simptomams kaip dusulys, skausmas krūtinėje, rankos ar kojos patinimas, reikia kreiptis medicininės pagalbos. Turi būti rekomenduojamas profilaktinių krešėjimą mažinančių vaistų skyrimas, ypač pacientams su papildomais trombozės rizikos faktoriais. Sprendimas vartoti krešėjimą mažinančius vaistus turi būti priimtas atidžiai įvertinus individualius paciento rizikos faktorius.

Jei pacientui pasireiškia bet kokie tromboembolijos reiškiniai, reikia nutraukti šį gydymą ir pradėti standartinį gydymą antikoaguliantais. Stabilizavus paciento būklę gydant antikoaguliantais ir pašalinus tromboembolijos reiškinio komplikacijas, galima vėl pradėti gydymą lenalidomidu, skiriant pradinę dozę, priklausomai nuo naudos ir rizikos įvertinimo. Viso gydymo lenalidomidu metu pacientui turi būti toliau taikomas gydymas antikoaguliantais.

### Neutropenija ir trombocitopenija

Pagrindiniai lenalidomido dozė ribojantys toksiniai vaisto poveikiai – neutropenija ir trombocitopenija. Stebint citopenijas, prieš pradėdant gydymą, per pirmąsias 8 gydymo lenalidomidu savaites kiekvieną savaitę, vėliau – kiekvieną mėnesį, turi būti atliekamas pilnas kraujo tyrimas, įskaitant leukocitų skaičių su leukograma, trombocitų skaičių, hemoglobino koncentraciją ir hematokritą. Mantijos ląstelių limfoma sergančius pacientus reikia stebėti kas 2 savaites 3-iojo ir 4-ojo ciklą metu ir paskui kiekvieno ciklo pradžioje. Gali iškilti poreikis sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių). Neutropenijos atveju gydant pacientą gydytojas turėtų spręsti dėl augimo faktorių skyrimo. Pacientas turi būti įspėtas, kad skubiai praneštų apie karščiavimo epizodus.

Pacientams ir gydytojams patariama stebėti kraujavimo požymius ir simptomus, įskaitant petechijas ir kraujavimą iš nosies, ypač pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali skatinti kraujavimą (žr. 4.8 skyrių „Kraujavimo sutrikimai“).

Todėl lenalidomido ir kitų mielosupresinių vaistų derinys turi būti skiriamas atsargiai.

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kuriems buvo atlikta AKLT, kuriems taikomas palaikomasis gydymas lenalidomidu

Atliekant tyrimą CALGB 100104 tarp užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų buvo reiškinų, pastebėtų po didelės melfalano dozės ir ASCT (DMD / ASCT), taip pat reiškinų, pastebėtų palaikomojo gydymo laikotarpiu. Antrosios analizės metu identifikuoti reiškiniai, pasirodę po palaikomojo gydymo pradžios. Tyrimo IFM 2005-02 duomenys apima tik nepageidaujamas reakcijas palaikomojo gydymo laikotarpiu.

Apskritai 4 laipsnio neutropenija dažniau nustatyta palaikomojo gydymo lenalidomidu grupėse nei palaikomojo gydymo placebo grupėse, atliekant 2 tyrimus, kurių metu buvo vertinamas palaikomasis gydymas lenalidomidu naujai diagnozuota dauginė mieloma (NDDM) sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta AKLT (atitinkamai 32,1 % ir 26,7 % [16,1 % ir 1,8 % po palaikomojo gydymo pradžios] tyrimo CALGB 100104 metu bei 16,4 % ir 0,7 % tyrimo IFM 2005-02 metu). Gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami neutropenijos reiškiniai, dėl kurių reikėjo nutraukti lenalidomido vartojimą, nustatyti atitinkamai 2,2 % pacientų tyrimo CALGB 100104 metu ir 2,4 % pacientų tyrimo IFM 2005-02 metu. 4 laipsnio febrilinė neutropenija panašiu dažniu nustatyta palaikomojo gydymo lenalidomidu grupėse ir palaikomojo gydymo placebo grupėse, atliekant abu tyrimus (atitinkamai 0,4 % ir 0,5 % [0,4 % ir 0,5 % po palaikomojo gydymo pradžios] tyrimo CALGB 100104 metu bei 0,3 % ir 0 % tyrimo IFM 2005-02 metu). Pacientas turi būti įspėtas, kad skubiai praneštų apie karščiavimo epizodus, gali reikėti nutraukti gydymą ir (arba) sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

3 ir 4 laipsnio trombocitopenija dažniau nustatyta palaikomojo gydymo lenalidomidu grupėse nei palaikomojo gydymo placebo grupėse, atliekant tyrimus, kurių metu buvo vertinamas palaikomasis gydymas lenalidomidu naujai diagnozuota dauginė mieloma (NDDM) sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta AKLT (atitinkamai 37,5 % ir 30,3 % [17,9 % ir 4,1 % po palaikomojo gydymo pradžios] tyrimo CALGB 100104 metu bei 13,0 % ir 2,9 % tyrimo IFM 2005-02 metu). Pacientai ir gydytojai perspėti stebėti kraujavimo požymius ir simptomus, įskaitant petechijas ir kraujavimą iš nosies, ypač pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali skatinti kraujavimą (žr. 4.8 skyrių „Kraujavimo sutrikimai“).

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido deriniu su maža deksametazono doze

Tiriamųjų, kurie vartojo lenalidomido derinį su maža deksametazono doze, grupėse 4-ojo laipsnio neutropenija nustatyta rečiau nei lyginamojoje grupėje (8,5 % Rd [nuolatinis gydymas] ir Rd18 [gydymas 18 keturių savaičių ciklą], palyginti su 15 % melfalano/prednizono/talidomido grupėje, žr. 4.8 skyrių). 4-ojo laipsnio febrilinės neutropenijos epizodų dažnis buvo panašus kaip lyginamojoje grupėje (0,6 % Rd ir Rd18 lenalidomidu/deksametazonu gydomiems pacientams, palyginti su 0,7 % melfalano/prednizono/talidomido grupėje, žr. 4.8 skyrių).

3-ojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopenija Rd ir Rd18 grupėse nustatyta rečiau nei lyginamojoje grupėje (atitinkamai 8,1 % ir 11,1 %).

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido, melfalano bei prednizono deriniu

Lenalidomido ir melfalano bei prednizono derinys, klinikinių tyrimų metu skiriamas pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, yra susijęs su didesniu 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimu dažniu (34,1 % melfalano, prednizono ir lenalidomido grupėje, po to skiriant lenalidomidą [MPR+R] bei melfalano, prednizono ir lenalidomido grupėje, po to skiriant placebo [MPR+p], palyginti su 7,8 % MPP+p (melfalano, prednizono ir placebo grupėje, po to skiriant placebo) gydomiems pacientams; žr. 4.8 skyrių). 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai buvo stebimi nedažnai (1,7 % MPR+R/MPR+p gydomiems pacientams, palyginti su 0,0 % MPP+p gydomiems pacientams; žr. 4.8 skyrių).

Lenalidomido ir melfalano bei prednizono derinys, skiriamas pacientams, sergantiems daugine mieloma, yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo dažniu (40,4 % MPR+R/MPR+p gydomiems pacientams, palyginti su 13,7 % MPP+p gydomiems pacientams; žr. 4.8 skyrių).

- Dauginė mieloma: pacientai, kuriems prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas

Lenalidomido ir deksametazono derinys, skiriamas pacientams, sergantiems daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, yra susijęs su didesniu 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažniu (5,1 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,6 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų; žr. 4.8 skyrių). 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai buvo stebimi nedažnai (0,6 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų; žr. 4.8 skyrių).

Lenalidomido ir deksametazono derinys, skiriamas pacientams, sergantiems daugine mieloma, yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo dažniu (9,9 % ir 1,4 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 2,3 % ir 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų; žr. 4.8 skyrių).

- Mielodisplaziniai sindromai

Lenalidomidas, skiriamas pacientams, sergantiems mielodisplaziniais sindromais, yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio neutropenijos ir trombocitopenijos pasireiškimo dažniu, lyginant su placebo gydytais pacientais (žr. 4.8 skyrių).

- Mantijos ląstelių limfoma

Mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams gydymas lenalidomidu yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio neutropenijos dažniu, palyginti su kontrolinės grupės pacientais (žr. 4.8 skyrių).

#### Skydliaukės sutrikimai

Gauta pranešimų apie hipotirozės ir hipertirozės atvejus. Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama optimaliai kontroliuoti lydinčias būkles, kurios veikia skydliaukės funkciją. Rekomenduojama gydymo pradžioje ir vėliau stebėti skydliaukės funkciją.

#### Periferinė neuropatija

Lenalidomido struktūra panaši į talidomido, kuris, kaip žinoma, gali sukelti sunkią periferinę neuropatiją. Periferinės neuropatijos padažnėjimo, ilgą laiką vartojant lenalidomidą naujai diagnozuotai dauginei mielomai gydyti, nenustatyta.

#### Naviko paūmėjimo reakcija ir naviko lizės (irimo) sindromas

Kadangi lenalidomidas pasižymi antineoplastinėmis savybėmis, gali pasireikšti naviko irimo sindromas (NIS) su komplikacijomis. Naviko irimo sindromas (NIS) ir naviko paūmėjimo reakcija (NPR) dažnai nustatyti lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergantiems pacientams ir nedažnai limfomomis sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi lenalidomidu. Gydymo lenalidomidu metu nustatyti ir mirtini NIS atvejai. NIS ir NPR rizika yra tiems pacientams, kuriems prieš gydymą navikas yra labai proliferavęs. Tokiems pacientams gydymą lenalidomidu reikia skirti atsargiai. Šiuos pacientus būtina stebėti ypač atidžiai, ypač pirmojo ciklo arba dozės didinimo metu, ir imtis reikiamų atsargumo priemonių. NIS retai nustatytas lenalidomidu gydomiems daugine mieloma (DM) sergantiems pacientams ir nenustatytas lenalidomidu gydomiems MDS sergantiems pacientams.

#### Proliferavęs navikas

- Mantijos ląstelių limfoma

Lenalidomidas nerekomenduojamas pacientams, kuriems navikas yra labai proliferavęs, gydyti, jei yra kitų gydymo variantų.



### Ankstyva mirtis

Tyrimo MCL-002 metu nustatytas akivaizdus bendras ankstyvų (per 20 savaičių) mirčių skaičiaus padidėjimas. Pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu navikas buvo labai proliferavęs, yra padidėjusi ankstyvos mirties rizika: 16 iš 81 (20 %) pacientų ankstyvų mirčių buvo lenalidomido grupėje ir 2 iš 28 (7 %) pacientų ankstyvų mirčių – kontrolinėje grupėje. Per 52 savaites atitinkami skaičiai buvo 32 iš 81 (40 %) ir 6 iš 28 (21 %) (žr. 5.1 skyrių).

### Nepageidaujami reiškiniai

Tyrimo MCL-002 metu 1 gydymo ciklo laikotarpiu 11 iš 81 (14 %) pacientų, kuriems navikas buvo labai proliferavęs, buvo nutrauktas gydymas lenalidomido grupėje ir 1 iš 28 (4 %) kontrolinėje grupėje. Pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis lenalidomido grupės pacientams, kuriems 1 gydymo ciklo metu navikas buvo labai proliferavęs, buvo nepageidaujami reiškiniai – 7 iš 11 (64 %).

Todėl reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems navikas yra labai proliferavęs, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių), įskaitant naviko paūmėjimo reakcijos (NPR) požymius. Kaip koreguoti dozes, esant NPR, žr. 4.2 skyriuje.

Labai proliferavęs navikas buvo apibrėžiamas kaip mažiausiai viena  $\geq 5$  cm skersmens pažaida arba 3 pažaidos, kurių skersmuo yra  $\geq 3$  cm.

### Naviko paūmėjimo reakcija

- Mantijos ląstelių limfoma

Rekomenduojama atidžiai stebėti ir vertinti, ar neatsiranda NPR. NPR rizika gali būti pacientams, kuriems diagnozavimo metu nustatytas didelis mantijos ląstelių limfomos tarptautinis prognostinis indeksas (MTPI) arba pradinio įvertinimo metu nustatytas labai proliferavęs navikas (mažiausiai viena pažaida, kurios ilgiausias skersmuo yra  $\geq 7$  cm). Naviko paūmėjimo reakcija gali imituoti ligos progresavimą (LP). MCL-002 ir MCL-001 tyrimuose pacientai, kuriems pasireiškė 1-ojo ir 2-ojo laipsnio NPR, buvo gydomi kortikosteroidais, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ir (arba) narkotiniais analgetikais, skirtais NPR simptomams mažinti. Sprendimas taikyti NPR gydymo priemones turi būti priimtas atidžiai kliniškai įvertinus konkretų pacientą (žr. 4.2 skyrių).

### Alerginės reakcijos

Lenalidomidu gydomiems pacientams nustatyta alerginių ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems yra pasireiškę alerginių reakcijų vartojant talidomidą, reikia atidžiai stebėti, nes literatūroje nurodyta galima kryžminė reakcija tarp lenalidomido ir talidomido.

### Sunkios odos reakcijos

Vartojant lenalidomidą nustatyta sunkių odos reakcijų, įskaitant SJS, TEN ir VRESS. Vaistą skiriantis gydytojas pacientus turi įspėti dėl šių reakcijų požymių ir simptomų, pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia šių simptomų. Lenalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus eksfoliaciniam ar pūsliniam bėrimui arba įtarus SJS, TEN arba VRESS; šioms reakcijoms išnykus, vartojimo tęsti negalima. Gali reikėti sustabdyti ar nutraukti lenalidomido vartojimą pasireiškus kitos formos odos reakcijai, priklausomai nuo reakcijos sunkumo. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant talidomidą pasireiškė sunkus bėrimas, lenalidomido skirti negalima.

### Laktozės netoleravimas

Revlimid kapsulių sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės galaktozės malabsorbcija.

### Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant klinikinius tyrimus antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) atvejai dažniau nustatyti mieloma sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lenalidomidu/deksametazonu (3,98 100 asmens-metų) nei kontrolinei grupei (1,38 100 asmens-metų). Neinvaziniai APPN buvo bazalinių arba žvyninių ląstelių odos vėžys. Didžioji dalis invazinių APPN buvo solidiniai navikai.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma ir kurie nėra tinkami transplantacijai, pacientams, vartojusiems lenalidomido, melfalano bei prednizono derinį iki ligos progresavimo, hematologinių APPN (ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML), mielodisplazinio sindromo (MDS) dažnis padidėjo 4,9 karto (1,75 100 asmens-metų), palyginti su melfalano derinio su prednizonu vartojimu (0,36 100 asmens-metų).

Pacientams, vartojusiems lenalidomido (9 ciklus), melfalano ir prednizono derinį, solidinių navikų APPN dažnis padidėjo 2,12 karto (1,57 100 asmens-metų), palyginti su pacientais, vartojusiais melfalano ir prednizono derinį (0,74 100 asmens-metų).

Pacientams, vartojusiems lenalidomido ir deksametazono derinį iki ligos progresavimo arba 18 mėnesių, hematologinių APPN dažnis (0,16 100 asmens-metų) nepadidėjo, palyginti su pacientais, vartojusiais talidomido, melfalano ir prednizono derinį (0,79 100 asmens-metų).

Pacientams, vartojusiems lenalidomido ir deksametazono derinį iki ligos progresavimo arba 18 mėnesių, solidinių navikų APPN dažnis padidėjo 1,3 karto (1,58 100 asmens-metų), palyginti su pacientais, vartojusiais talidomido, melfalano ir prednizono derinį (1,19 100 asmens-metų).

Didesnė antrųjų pirminių piktybinių navikų rizika, susijusi su lenalidomidu, taip pat svarbi ir NDDM po kamieninių ląstelių transplantacijos atvejais. Nors kol kas ši rizika nėra išsamiai apibūdinta, į ją derėtų atsižvelgti svarstant skirti Revlimid ar jį vartojant tokiomis aplinkybėmis.

Hematologinių navikų, ypač ŪML, MDS ir B ląstelių navikų (tarp jų Hodžkino limfomos), dažnis buvo 1,31 100 asmens-metų lenalidomido grupėse ir 0,58 100 asmens-metų placebo grupėse (1,02 100 asmens-metų pacientų, vartojusių lenalidomidą po AKLT, grupėje ir 0,60 100 asmens-metų pacientų, nevartojusių lenalidomido po AKLT, grupėje). Solidinių navikų APPN dažnis buvo 1,36 100 asmens-metų lenalidomido grupėse ir 1,05 100 asmens-metų placebo grupėse (1,26 100 asmens-metų pacientų, vartojusių lenalidomidą po AKLT, grupėje ir 0,60 100 asmens-metų pacientų, nevartojusių lenalidomido po AKLT, grupėje).

Į šią hematologinių APPN atsiradimo riziką reikia atsižvelgti prieš pradedant gydymą lenalidomido deriniu su melfalanu arba iš karto po gydymo didele melfalano doze ir AKLT. Prieš gydymą ir gydymo metu gydytojai, taikydami standartinę vėžio patikrą, turi atidžiai įvertinti, ar pacientams neatsirado antrųjų pirminių piktybinių navikų ir pradėti gydymą pagal indikacijas.

#### Progresavimas į ūminę mieloidinę leukemiją sergantiesiems mažos ir vidutinės 1 laipsnio rizikos MDS

- Kariotipas

Pradiniai kintamieji, įskaitant sudėtingą citogenetiką, yra susiję su progresavimu į ŪML tiriamiesiems, kurie yra priklausomi nuo transfuzijos ir turi Del (5q) anomaliją. Lenalidomido vartojimo sergantiesiems mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplaziniais sindromais dviejų klinikinių tyrimų jungtinėje analizėje tiriamiesiems su sudėtinga citogenetika nustatyta didžiausia 2 metų bendroji progresavimo į ŪML rizika (38,6 %). Nustatytas 2 metų progresavimo į ŪML dažnis pacientams su izoliuota Del (5q) anomalija buvo 13,8 %, palyginti su 17,3 % pacientams su Del (5q) ir viena papildoma citogenetine anomalija.

Todėl gydymo lenalidomidu naudos ir rizikos santykis, kai MDS susijęs su Del (5q) ir sudėtinga citogenetika, nežinomas.

- TP53 būklė

TP53 mutacija aptinkama 20-25 % mažesnės rizikos MDS Del 5q pacientams, ji yra susijusi su progresavimu į ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML) rizika. Atlikus lenalidomido vartojimo sergantiesiems mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplaziniais sindromais klinikinio tyrimo (MDS-004), *post-hoc* analizę, 2 metų progresavimo į ŪML dažnis pacientams su teigiamais IHC-p53 rezultatais (stipraus branduolių dažymo 1 % atskyrimo lygis, naudojant p53 baltymo imunohistocheminį įvertinimą kaip pakaitalą TP53 mutacijos būklei įvertinti) buvo 27,5 %, o pacientams su neigiamais IHC-p53 rezultatais – 3,6 % ( $p = 0,0038$ ) (žr. 4.8 skyrių).

### Progresavimas į kitus piktybinius navikus sergantiesiems mantijos ląstelių limfoma

Sergant mantijos ląstelių limfoma, galima ŪML, B ląstelių piktybinių navikų bei nemelanominio odos vėžio (NMOV) atsiradimo rizika.

### Kepenų sutrikimai

Lenalidomidu derinys su kitais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams nustatytas kepenų funkcijos nepakankamumas, įskaitant mirtinus atvejus: ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, toksinis hepatitas, citolizinis hepatitas, cholestazinis hepatitas ir mišrus citolizinis ir (arba) cholestazinis hepatitas. Vaisto sukeliama sunkaus toksinio poveikio mechanizmai kol kas nežinomi, tačiau kai kuriais atvejais rizikos veiksniai gali būti esama virusinė kepenų liga, padidėjęs pradinis kepenų fermentų kiekis ir galbūt gydymas antibiotikais.

Dažnai nustatyti nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, paprastai simptomų nebūdavo ir pertraukus preparato vartojimą rezultatai normalizuodavosi. Šiems parametrams grįžus į pradinį lygį, galima apsvarstyti gydymo mažesne doze galimybę.

Lenalidomidas daugiausia pašalinamas pro inkstus. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, svarbu koreguoti dozę, kad kraujo plazmoje nesusidarytų preparato koncentracija, dėl kurios gali padidėti dažnesnių hematologinių nepageidaujamų reakcijų arba toksinio poveikio kepenims rizika.

Rekomenduojama stebėti kepenų funkciją, ypač jei anksčiau arba dabar pasireiškė virusinė kepenų infekcija arba jei lenalidomidas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, susijusiais su kepenų disfunkcija.

### Infekcija su neutropenija arba be jos

Pacientai, sergantys daugine mieloma, yra labiau linkę į infekciją, įskaitant plaučių uždegimą, pasireiškimą. Didesnis infekcijų dažnis nustatytas vartojant lenalidomido derinį su deksametazonu nei su MPT (melfalanu, prednizonu, talidomidu) pacientams, sergantiems NDDMs, kurie nėra tinkami transplantacijai, ir kuriems taikomas palaikomasis gydymas lenalidomidu, palyginti su palaikomuoju gydymu placebo pacientams, sergantiems NDDM, kuriems buvo atlikta AKLT.  $\geq 3$  laipsnio infekcijos pasireiškė esant neutropenijai mažiau nei trečdaliui pacientų. Pacientus, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti. Visus pacientus reikia informuoti, kad pasireiškus pirmam infekcijos požymiui (pvz., kosuliui, karščiavimui ir kt.), reikia kreiptis medicininės pagalbos, kad būtų galima anksti sumažinti būklės sunkumą.

Lenalidomidu gydomiems pacientams nustatyti viruso reaktyvacijos atvejai, įskaitant sunkius juostinės pūslelinės arba hepatito B viruso (HBV) reaktyvacijos atvejus.

Kai kuriais iš šių atvejų viruso reaktyvacija baigėsi mirtimi.

Kai kuriais iš šių atvejų juostinės pūslelinės reaktyvacija sukėlė diseminuotą juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) infekciją, juostinės pūslelinės meningitą arba akių juostinę pūslelinę, dėl kurių reikėjo laikinai arba visiškai nutraukti gydymą lenalidomidu ir skirti atitinkamą gydymą antivirusiniais preparatais.

Pacientams, vartojantiems lenalidomidą, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV), retai nustatyta hepatito B reaktyvacija. Kai kuriais iš šių atvejų išsivystė ūminis kepenų nepakankamumas, dėl kurio reikėjo nutraukti lenalidomido vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą antivirusiniais preparatais. Prieš pradėdant gydymą lenalidomidu reikia nustatyti, ar pacientas nėra užsikrėtęs hepatito B virusu. Pacientams, kuriems tyrimais nustatyta HBV infekcija, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Vartojant lenalidomidą pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta antikūnų prieš HBc, bet nenustatyta HBsAg, reikia imtis atsargumo priemonių. Viso gydymo metu reikia atidžiai stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų.

- Pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma

Skiriant lenalidomido derinį su kitais vaistiniais preparatais, dažniau nustatytas netoleravimas (3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, sunkūs nepageidaujami reiškiniai, gydymo nutraukimas)

pacientams, kuriems buvo > 75 metai, III stadija pagal ISS (angl. *International Staging System*), ECOG PS ≤ 2 arba KLkr < 60 ml/min. Reikia atidžiai įvertinti pacientų gebėjimą toleruoti lenalidomido derinį su kitais vaistiniais preparatais, atsižvelgiant į amžių, III stadiją pagal ISS, ECOG PS ≤ 2 arba KLkr < 60 ml/min. (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

#### Katarakta

Katarakta dažniau nustatyta pacientams, vartojusiems lenalidomido ir deksametazono derinį, ypač vartojusiems ilgą laiką. Rekomenduojama reguliariai stebėti regėjimą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Eritropoezę skatinantys vaistiniai preparatai ar kiti trombozės pavojų didinantys vaistai, pavyzdžiui, hormonų pakeičiamoji terapija, pacientams, sergantiems daugine mieloma ir vartojantiems lenalidomidą su deksametazonu, turi būti skiriami atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Geriamieji kontraceptikai

Jokių sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais tyrimų nebuvo atlikta. Lenalidomidas nėra fermentų induktorius. Su žmogaus hepatocitais atliktų *in vitro* tyrimų metu tirtos skirtingos lenalidomido koncentracijos nesukėlė CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4/5 indukcijos. Todėl lenalidomidą skiriant atskirai, nėra tikėtinas indukcinis poveikis, dėl kurio sumažėtų vaistinių preparatų, įskaitant hormoninius kontraceptikus, efektyvumas. Tačiau deksametazonas yra silpnas ar vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius ir galimai veikia kitus fermentus bei transportinius baltymus. Negali būti atmetama tikimybė, kad gydymo metu geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs. Privaloma naudotis veiksmingomis priemonėmis nėštumui išvengti (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

#### Varfarinas

Kartotinių lenalidomido 10 mg dozių skyrimas neturėjo įtakos vienos R- ir S- varfarino dozės farmakokinetikai. Skirta vienkartinė 25 mg varfarino dozė lenalidomido farmakokinetikai įtakos neturėjo. Kaip bebūtų, nėra žinoma, ar vaistų sąveika pasireikštų klinikinio vartojimo metu (kartu vartojant deksametazoną). Deksametazonas yra silpnas ar vidutinio stiprumo fermentų induktorius ir jo poveikis varfarinui nėra žinomas. Gydymo metu reikalingas atidus varfarino koncentracijos stebėjimas.

#### Digoksinas

Skiriant digoksiną kartu su 10 mg kartą per parą lenalidomido, 14 % padidėjo digoksino koncentracija kraujo plazmoje (suvartojus vienkartinę 0,5 mg digoksino dozę), esant 90 % PI (pasikliautiniam intervalui) [0,52 % - 28,2 %]. Nėra žinoma, ar poveikis klinikinėje praktikoje (didesnės lenalidomido dozės ir gydymas kartu su deksametazonu) būtų skirtingas. Taigi, gydant lenalidomidu turi būti stebima digoksino koncentracija kraujo plazmoje.

#### Statinai

Vartojant statinus kartu su lenalidomidu, yra padidėjusi rabdomiolizės rizika, kuri gali būti tiesiog adityvi. Pirmąsias gydymo savaites reikalingas atidesnis klinikinis ir laboratorinis stebėjimas.

#### Deksametazonas

Kartu vartojant vienkartinės ar kartotinės deksametazono dozės (40 mg kartą per parą), kliniškai reikšmingo poveikio kartotinių lenalidomido dozių (25 mg kartą per parą) farmakokinetikai nenustatyta.

#### Sąveika su P-glikoproteino (P-gp) inhibitoriais

*In vitro* lenalidomidas yra P-gp substratas, bet nėra P-gp inhibitorius. Kartu vartojant kartotines stipraus P-gp inhibitoriaus chinidino dozės (600 mg du kartus per parą) arba vidutinio stiprumo P-gp inhibitorių / substratą temsirolimužą (25 mg), kliniškai reikšmingo poveikio lenalidomido (25 mg) farmakokinetikai nenustatyta. Kartu vartojant lenalidomidą, temsirolimuzo farmakokinetika nesikeičia.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Dėl galimo teratogeninio poveikio lenalidomidas turi būti skiriamas pagal Nėštumo prevencijos programą (žr. 4.4 skyrių), nebent yra akivaizdus įrodymas, kad pacientė yra nevaisinga.

##### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei lenalidomidu gydoma moteris pastoja, gydymas privalo būti nutrauktas, o pacientė turi būti nukreipta teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui. Jeigu lenalidomidu gydomo vyro partnerė pastoja, partnerę moterį rekomenduojama nukreipti teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijai, ištyrimui bei stebėjimui.

Sveikiems tiriamiesiems gydymo metu lenalidomido labai mažais kiekiais patenka į spermą; praėjus 3 dienoms po preparato vartojimo nutraukimo, lenalidomido spermoje neaptinkama (žr. 5.2 skyrių). Atsargumo dėlei ir atsižvelgiant į specialias populiacijas, kurių atstovams eliminacijos laikas yra ilgesnis, pvz., sergantiems inkstų nepakankamumu, visi lenalidomidą vartojantys pacientai vyrai turi naudotis prezervatyvais gydymo metu, dozavimo pertraukos metu ir 1 savaitę po gydymo nutraukimo, jei partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nevartoja kontracepcijos.

##### Nėštumas

Lenalidomidas struktūriškai panašus į talidomidą. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui ir gali sukelti sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus.

Beždžionėms lenalidomidas sukėlė apsigimimų, panašių į tuos, kurie aprašyti su talidomidu (žr. 5.3 skyrių). Todėl galimas teratogeninis lenalidomido poveikis ir lenalidomido nėštumo metu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

##### Žindymas

Nežinoma, ar lenalidomidas išsiskiria į moters pieną, todėl gydymo lenalidomidu metu žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Žiurkių vaisingumo tyrimas, duodant iki 500 mg/kg lenalidomido dozes (maždaug nuo 200 iki 500 kartų didesnes už žmonėms pagal kūno paviršiaus plotą skiriamas atitinkamai 25 mg ir 10 mg dozes), nepageidaujamo poveikio vaisingumui ir toksinio poveikio patinams bei patelėms neparodė.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lenalidomidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Buvo pranešta apie nuovargį, galvos svaigimą, mieguistumą, svaigulį (*vertigo*) ir neryškų regėjimą, pasireiškusį vartojant lenalidomidą. Todėl vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo savybių santrauka

##### *Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kuriems buvo atlikta AKLT, kuriems taikomas palaikomasis gydymas lenalidomidu*

Tyrimo CALGB 100104 metu, norint apibrėžti nepageidaujamas reakcijas, taikytas konservatyvusis metodas. 1 lentelėje apibūdintos nepageidaujamos reakcijos apima reiškinius, pastebėtus po DMD / AKLT, taip pat reiškinius, pastebėtus palaikomojo gydymo laikotarpiu. Remiantis antrosios analizės, kurios metu identifikuoti reiškiniai, atsiradę po palaikomojo gydymo pradžios, duomenimis, 1 lentelėje nurodytas dažnis gali būti didesnis nei iš tiesų nustatyta palaikomojo gydymo metu. Tyrimo IFM 2005-02 duomenys apima tik nepageidaujamas reakcijas palaikomojo gydymo laikotarpiu.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, dažniau ( $\geq 5\%$ ) nustatytos taikant palaikomąjį gydymą lenalidomidu nei placebo grupėje, buvo:

- plaučių uždegimas (10,6 %; apjungtas terminas) tyrimo IFM 2005-02 metu;
- plaučių infekcija (9,4 % [9,4 % po palaikomojo gydymo pradžios]) tyrimo CALGB 100104 metu.

Tyrimo IFM 2005-02 metu nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos taikant palaikomąjį gydymą lenalidomidu nei placebo, buvo neutropenija (60,8 %), bronchitas (47,4 %), viduriavimas (38,9 %), nazofaringitas (34,8 %), raumenų spazmai (33,4 %), leukopenija (31,7 %), astenija (29,7 %), kosulys (27,3 %), trombocitopenija (23,5 %), gastroenteritas (22,5 %) ir karščiavimas (20,5 %).

Tyrimo CALGB 100104 metu nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos taikant palaikomąjį gydymą lenalidomidu nei placebo, buvo neutropenija (79,0 % [71,9 % po palaikomojo gydymo pradžios]), trombocitopenija (72,3 % [61,6 %]) viduriavimas (54,5 % [46,4 %]), išbėrimas (31,7 % [25,0 %]), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (26,8 % [26,8 %]), nuovargis (22,8 % [17,9 %]), leukopenija (22,8 % [18,8 %]) ir anemija (21,0 % [13,8 %]).

*Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomidu kartu su maža deksametazono doze*

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, dažniau ( $\geq 5\%$ ) nustatytos vartojant lenalidomido derinį su maža deksametazono doze (Rd ir Rd18) nei su melfalanu, prednizonu ir talidomidu (MPT), buvo:

- plaučių uždegimas (9,8 %);
- inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį) (6,3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos vartojant Rd ar Rd18 nei MPT, buvo: viduriavimas (45,5 %), nuovargis (32,8 %), nugaros skausmas (32,0 %), astenija (28,2 %), nemiga (27,6 %), bėrimas (24,3 %), sumažėjęs apetitas (23,1 %), kosulys (22,7 %), karščiavimas (21,4 %) ir raumenų spazmai (20,5 %).

*Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido, melfalano bei prednizono deriniu*

Sunkios nepageidaujamos reakcijos, dažniau ( $\geq 5\%$ ) nustatytos vartojant melfalaną, prednizoną ir lenalidomidą, po to skiriant palaikomąjį gydymą lenalidomidu (MPR+R) arba vartojant melfalaną, prednizoną bei lenalidomidą ir po to placebo (MPR+p) nei vartojant melfalaną, prednizoną bei placebo ir po to placebo (MPp+p), buvo:

- febrilinė neutropenija (6,0 %);
- anemija (5,3 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos vartojant MPR+R arba MPR+ p nei MPp+p, buvo: neutropenija (83,3 %), anemija (70,7 %), trombocitopenija (70,0 %), leukopenija (38,8 %), vidurių užkietėjimas (34,0 %), viduriavimas (33,3 %), bėrimas (28,9 %), karščiavimas (27,0 %), periferinė edema (25,0 %), kosulys (24,0 %), sumažėjęs apetitas (23,7 %) ir astenija (22,0 %).

*Dauginė mieloma: pacientai, kuriems prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas*

Dviejuose III fazės placebo kontroliuotuose tyrimuose 353 pacientai su daugine mieloma vartojo lenalidomidą kartu su deksametazonu, o 351 vartojo placebo kartu su deksametazonu.

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė vartojant lenalidomido/deksametazono nei placebo/deksametazono derinį, buvo:

- Venų tromboembolija (giliųjų venų trombozė ir plaučių arterijos tromboembolija) (žr. 4.4 skyrių)
- 4-ojo laipsnio neutropenija (žr. 4.4 skyrių).

Stebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė vartojant lenalidomidą ir deksametazoną nei placebo ir deksametazoną jungtinių dauginės mielomos klinikinių tyrimų (MM-009 ir MM-010) metu, buvo nuovargis (43,9 %), neutropenija (42,2 %), vidurių užkietėjimas (40,5 %),

viduriavimas (38,5 %), mėšlungis (33,4 %), anemija (31,4 %), trombocitopenija (21,5%) ir bėrimas (21,2 %).

#### Mielodisplaziniai sindromai

Bendros lenalidomido saugumo savybės mielodisplaziniais sindromais sergantiems pacientams pagrįstos iš viso 286 pacientų, dalyvavusių viename II fazės tyrime ir viename III fazės tyrime, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). II fazės tyrime visi 148 pacientai buvo gydomi lenalidomidu. III fazės tyrimo dvigubai aklos fazės metu 69 pacientai buvo gydomi 5 mg lenalidomido, 69 pacientai buvo gydomi 10 mg lenalidomido ir 67 pacientai – placebo.

Daugiausiai nepageidaujamų reakcijų pasireiškė per pirmąsias 16 gydymo lenalidomidu savaitių.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo:

- Venų tromboembolija (giliųjų venų trombozė ir plaučių arterijos tromboembolija) (žr. 4.4 skyrių)
- 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropenija, febrilinė neutropenija ir 3-ojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios III fazės tyrimo metu dažniau pasireiškė lenalidomidą vartojančiųjų nei kontrolinėje grupėje, buvo neutropenija (76,8 %), trombocitopenija (46,4 %), viduriavimas (34,8 %), vidurių užkietėjimas (19,6 %), pykinimas (19,6 %), niežėjimas (25,4 %), bėrimas (18,1 %), nuovargis (18,1 %) ir raumenų spazmai (16,7 %).

#### Mantijos ląstelių limfoma

Bendros lenalidomido saugumo savybės mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams pagrįstos 254 pacientų duomenimis, gautais II fazės, atsitiktinių imčių, kontroliuotame MCL-002 tyrime (žr. 5.1 skyrių).

Taip pat į 3 lentelę įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos MCL-001 tyrime.

MCL-002 tyrime (mažiausiai 2 procentinių punktų skirtumu) lenalidomido vartojusiųjų grupėje dažniau nei kontrolinėje grupėje nustatytos šios sunkios nepageidaujamos reakcijos:

- Neutropenija (3,6 %)
- Plaučių embolija (3,6 %)
- Viduriavimas (3,6 %)

MCL-002 tyrime dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė lenalidomido vartojusiųjų grupėje nei kontrolinėje grupėje, buvo šios: neutropenija (50,9 %), anemija (28,7 %), viduriavimas (22,8 %), nuovargis (21,0 %), vidurių užkietėjimas (17,4 %), karščiavimas (16,8 %) ir bėrimas (įskaitant alerginį dermatitą) (16,2 %).

MCL-002 tyrime nustatytas akivaizdus bendrojo ankstyvų (per 20 savaitių) mirčių skaičiaus padidėjimas. Pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu navikas buvo labai proliferavęs, yra padidėjusi ankstyvos mirties rizika: 16 iš 81 (20 %) pacientų ankstyvų mirčių buvo lenalidomido grupėje ir 2 iš 28 (7 %) pacientų ankstyvų mirčių – kontrolinėje grupėje. Per 52 savaites atitinkami skaičiai buvo 32 iš 81 (39,5 %) ir 6 iš 28 (21 %) (žr. 5.1 skyrių).

1-ojo gydymo ciklo metu 11 iš 81 (14 %) pacientų, kuriems navikas buvo labai proliferavęs, buvo nutrauktas gydymas lenalidomido vartojusiųjų grupėje ir 1 iš 28 (4 %) kontrolinėje grupėje. Pagrindinė gydymo nutraukimo priežastis 1-ojo gydymo ciklo metu lenalidomido grupės pacientams, kuriems navikas buvo labai proliferavęs, buvo nepageidaujami reiškiniai – 7 iš 11 (64 %). Labai proliferavęs navikas buvo apibrėžiamas kaip mažiausiai viena  $\geq 5$  cm skersmens pažaida arba 3 pažaidos, kurių skersmuo yra  $\geq 3$  cm.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, stebėtos lenalidomidu gydytiems pacientams, pateiktos toliau ir suskirstytos atsižvelgiant į organų sistemų klases bei pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $>1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $<1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $<1/100$ ), retas (nuo

≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Toliau pateiktose lentelėse nepageidaujamos reakcijos priskirtos atitinkamai kategorijai pagal didžiausią dažnį, nustatytą bet kurio iš pagrindinių klinikinių tyrimų metu.

*Santrauka lentelėje taikant monoterapiją sergantiems DM*

Toliau pateikta lentelė pagrįsta NDDM tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta AKLT, kuriems taikomas palaikomasis gydymas lenalidomidu, metu gautais duomenimis. Pagrindinių dauginės mielomos tyrimų metu duomenys nebuvo koreguojami pagal ilgesnę gydymo trukmę preparatų, kurių sudėtyje yra lenalidomido, skiriamų iki ligos progresavimo, grupėje, palyginti su placebo grupe (žr. 5.1 skyrių).

**1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems buvo skirtas palaikomasis gydymas lenalidomidu, nustatytos nepageidaujamos reakcijos (NR)**

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<u>Labai dažnos</u> Pneumonija <sup>◊,a</sup> , viršutinių kvėpavimo takų infekcija, neutropeninė infekcija, bronchitas <sup>◊</sup> , gripas <sup>◊</sup> , gastroenteritas <sup>◊</sup> , sinusitas, nazofaringitas, rinitas  <u>Dažnos</u> Infekcija <sup>◊</sup> , šlapimo takų infekcija <sup>◊,*</sup> , apatinių kvėpavimo takų infekcija, plaučių infekcija <sup>◊</sup>	<u>Labai dažnos</u> Pneumonija <sup>◊,a</sup> , neutropeninė infekcija  <u>Dažnos</u> Sepsis <sup>◊,b</sup> , bakteremija, plaučių infekcija <sup>◊</sup> , bakterinė apatinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas <sup>◊</sup> , gripas <sup>◊</sup> , gastroenteritas <sup>◊</sup> , juostinė pūslelinė <sup>◊</sup> , infekcija <sup>◊</sup>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<u>Nedažnos</u> Mielodisplazinis sindromas <sup>◊,*</sup>	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Neutropenija <sup>^,◊</sup> , febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup> , trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , anemija, leukopenijos <sup>◊</sup> , limfopenija	<u>Labai dažnos</u> Neutropenija <sup>^,◊</sup> , t febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup> , trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , anemija, leukopenijos <sup>◊</sup> , limfopenija  <u>Dažnos</u> Pancitopenija <sup>◊</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Hipokalemija	<u>Dažnos</u> Hipokalemija, dehidratacija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Parestezija  <u>Dažnos</u> Periferinė neuropatija <sup>c</sup>	<u>Dažnos</u> Galvos skausmas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Plaučių embolija <sup>◊,*</sup>	<u>Dažnos</u> Giliųjų venų trombozė <sup>^,◊, d</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Kosulys  <u>Dažnos</u> Dispneja <sup>◊</sup> , rinorėja	<u>Dažnos</u> Dispneja <sup>◊</sup>



Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmai, pykinimas  <u>Dažnos</u> Vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmai	<u>Dažnos</u> Viduriavimas, vėmimas, pykinimas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	<u>Dažnos</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Bėrimas, odos sausumas	<u>Dažnos</u> Bėrimas, niežėjimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Raumenų spazmai  <u>Dažnos</u> Raumenų skausmai, raumenų ir kaulų skausmai	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Nuovargis, astenija, karščiavimas	<u>Dažnos</u> Nuovargis, astenija

<sup>o</sup> Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kaip sunkios klinikinių tyrimų metu NDDM sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta AKLT.

<sup>\*</sup> Nurodo tik sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistą

<sup>^</sup> Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

<sup>a</sup> Apjungtas NR terminas „pneumonija“ apima šiuos pageidautinus terminus (PT): bronchų pneumonija, skiltinė pneumonija, *Pneumocystis jiroveci* pneumonija, pneumonija, *Pneumonia klebsiella*, *Pneumonia legionella*, mikoplazminė pneumonija, pneumokokinė pneumonija, streptokokinė pneumonija, virusinė pneumonija, plaučių sutrikimas, pneumonitas

<sup>b</sup> Apjungtas NR terminas „sepsis“ apima šiuos PT: bakterinis sepsis, pneumokokinis sepsis, sepsinis šokas, stafilokokinis sepsis

<sup>c</sup> Apjungtas NR terminas „periferinė neuropatija“ apima šiuos PT: periferinė neuropatija, periferinė sensorinė neuropatija, polineuropatija

<sup>d</sup> Apjungtas NR terminas „giliųjų venų trombozė“ apima šiuos PT: giliųjų venų trombozė, trombozė, venų trombozė

### Santrauka lentelėje gydant vaistų deriniu sergančius DM

Toliau pateikta lentelė pagrįsta dauginės mielomos gydymo vaistinių preparatų deriniu tyrimų metu gautais duomenimis. Pagrindinių dauginės mielomos tyrimų metu duomenys nebuvo koreguojami pagal ilgesnį gydymo trukmę preparatų, kurių sudėtyje yra lenalidomido, skiriamų iki ligos progresavimo, grupėje, palyginti su lyginamąja grupe (žr. 5.1 skyrių).

Toliau pateiktoje lentelėje nepageidaujamos reakcijos priskirtos atitinkamai kategorijai pagal didžiausią dažnį, nustatytą bet kurio iš pagrindinių klinikinių tyrimų metu.

### **2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomido ir deksametazono deriniu arba melfalano ir prednizono deriniu, nustatytos nepageidaujamos reakcijos (NR)**

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<u>Labai dažnos</u> Pneumonija <sup>o</sup> , viršutinių kvėpavimo takų infekcija <sup>o</sup> , bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>o</sup> , nazofaringitas, faringitas, bronchitas <sup>o</sup>  <u>Dažnos</u> Sepsis <sup>o</sup> , sinusitas <sup>o</sup>	<u>Dažnos</u> Pneumonija <sup>o</sup> , bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>o</sup> , celiulitas <sup>o</sup> , sepsis <sup>o</sup> , bronchitas <sup>o</sup>

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<u>Nedažnos</u> Bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^,◇</sup> , žvyninių ląstelių odos vėžys <sup>^,◇,*</sup>	<u>Dažnos</u> ūminė mieloidinė leukemija <sup>◇</sup> , mielodisplazinis sindromas <sup>◇</sup> , žvyninių ląstelių odos karcinoma <sup>^,◇,**</sup>  <u>Nedažnos</u> T ląstelių ūminė leukemija <sup>◇</sup> , bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^,◇</sup> , naviko irimo sindromas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Neutropenija <sup>^,◇</sup> , trombocitopenija <sup>^,◇</sup> , anemija <sup>◇</sup> , kraujavimo sutrikimas <sup>^</sup> , leukopenijos  <u>Dažnos</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◇</sup> , pancitopenija <sup>◇</sup>  <u>Nedažnos</u> Hemolizė, autoimuninė hemolizinė anemija, hemolizinė anemija	<u>Labai dažnos</u> Neutropenija <sup>^,◇</sup> , trombocitopenija <sup>^,◇</sup> , anemija <sup>◇</sup> , leukopenijos  <u>Dažnos</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◇</sup> , pancitopenija <sup>◇</sup> , hemolizinė anemija  <u>Nedažnos</u> Hiperkoaguliacija, koagulopatija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<u>Nedažnos</u> Padidėjęs jautrumas <sup>^</sup>	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Hipotirozė	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Hipokalemija <sup>◇</sup> , hiperglikemija, hipokalcemija <sup>◇</sup> , sumažėjęs apetitas, svorio netekimas  <u>Dažnos</u> Hipomagnezemija, hiperurikemija, dehidratacija <sup>◇</sup> , hiperkalcemija <sup>+</sup>	<u>Dažnos</u> Hipokalemija <sup>◇</sup> , hiperglikemija, hipokalcemija <sup>◇</sup> , cukrinis diabetas <sup>◇</sup> , hipofosfatemija, hiponatremija <sup>◇</sup> , hiperurikemija, podagra, sumažėjęs apetitas, svorio netekimas
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Depresija, nemiga  <u>Nedažnos</u> Libido sumažėjimas	<u>Dažnos</u> Depresija, nemiga
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Periferinė neuropatija (išskyrus motorinę neuropatiją), svaigulys, drebulys, disgeuzija, galvos skausmas  <u>Dažnos</u> Ataksija, pusiausvyros sutrikimas	<u>Dažnos</u> Smegenų kraujotakos sutrikimas (insultas) <sup>◇</sup> , svaigulys, sinkopė  <u>Nedažnos</u> Intrakranijinė kraujosruva <sup>^</sup> , praeinantys smegenų išemijos priepuolis, smegenų išemija
<b>Akių sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Kataraktos, neryškus regėjimas  <u>Dažnos</u> Sumažėjęs regėjimo aštrumas	<u>Dažnos</u> Katarakta  <u>Nedažnos</u> Aklumas

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Kurtumas (įskaitant prikurtimą), ūžesys	
<b>Širdies sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Prieširdžių virpėjimas <sup>◊</sup> , bradikardija  <u>Nedažnos</u> Aritmija, pailgėjęs QT, prieširdžių plazdėjimas, skilvelinės ekstrasistolės	<u>Dažnos</u> Miokardo infarktas (įskaitant ūminį) <sup>^,◊</sup> , prieširdžių virpėjimas <sup>◊</sup> , stazinis širdies nepakankamumas <sup>◊</sup> , tachikardija, širdies nepakankamumas <sup>◊</sup> , miokardo išemija <sup>◊</sup>
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Venų tromboembolijos reiškiniai, ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊</sup>  <u>Dažnos</u> Hipotenzija <sup>◊</sup> , hipertenzija, ekchimozė <sup>^</sup>	<u>Labai dažnos</u> Venų tromboembolijos reiškiniai, ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊</sup>  <u>Dažnos</u> Vaskulitas  <u>Nedažnos</u> Išemija, periferinė išemija, intrakranijinė veninių sinusų trombozė
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Dusulys <sup>◊</sup> , kraujavimas iš nosies <sup>^</sup>	<u>Dažnos</u> Kvėpavimo sutrikimas <sup>◊</sup> , dusulys <sup>◊</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas <sup>◊</sup> , pilvo skausmai <sup>◊</sup> , pykinimas, vėmimas, dispepsija  <u>Dažnos</u> Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos, hemorojinį kraujavimą, kraujavimą iš pepsinės opos ir kraujavimą iš dantenu) <sup>^</sup> , burnos džiūvimas, stomatitas, rijimo sutrikimas  <u>Nedažnos</u> Kolitas, aklosios žarnos uždegimas	<u>Dažnos</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas <sup>◊</sup> , pilvo skausmas <sup>◊</sup> , pykinimas, vėmimas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai <sup>◊</sup>  <u>Nedažnos</u> Kepenų nepakankamumas <sup>^</sup>	<u>Dažnos</u> Cholestazė <sup>◊</sup> , nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai <sup>◊</sup>  <u>Nedažnos</u> Kepenų nepakankamumas <sup>^</sup>

<b>Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas</b>	<b>Visos NR / dažnis</b>	<b>3–4-ojo laipsnio NR / dažnis</b>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnos</u> Bėrimas, niežėjimas</p> <p><u>Dažnos</u> Dilgėlinė, hiperhidrozė, odos sausumas, odos hiperpigmentacija, egzema, eritema</p> <p><u>Nedažnos</u> Odos spalvos pakitimas, jautrumo šviesai reakcija</p>	<p><u>Dažnos</u> Bėrimas</p>
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnos</u> Raumenų spazmai, kaulų skausmai<sup>◊</sup>, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio skausmas bei diskomfortas (įskaitant nugaros skausmą<sup>◊</sup>), artralgija<sup>◊</sup></p> <p><u>Dažnos</u> Raumenų silpnumas, sąnarių patinimas, raumenų skausmai</p>	<p><u>Dažnos</u> Raumenų silpnumas, kaulų skausmai<sup>◊</sup>, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio skausmas bei diskomfortas (įskaitant nugaros skausmą<sup>◊</sup>)</p> <p><u>Nedažnos</u> Sąnarių patinimas</p>
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnos</u> Inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį)<sup>◊</sup></p> <p><u>Dažnos</u> Hematurija<sup>^</sup>, šlapimo susilaikymas, šlapimo nelaikymas</p> <p><u>Nedažnos</u> Įgytas Fanconi sindromas</p>	<p><u>Nedažnos</u> Inkstų kanalėlių nekrozė</p>
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	<p><u>Dažnos</u> Erekcijos sutrikimai</p>	
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<p><u>Labai dažnos</u> Nuovargis<sup>◊</sup>, edema (įskaitant periferinę edemą), karščiavimas<sup>◊</sup>, astenija, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą, kosulį, raumenų skausmus, raumenų ir kaulų skausmus, galvos skausmą ir šaltkrėtį)</p> <p><u>Dažnos</u> Krūtinės skausmas, letargija</p>	<p><u>Dažnos</u> Nuovargis<sup>◊</sup>, karščiavimas<sup>◊</sup>, astenija</p>
<b>Tyrimai</b>	<p><u>Dažnos</u> Padidėjusi C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija</p>	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	<p><u>Dažnos</u> Kritimas, sumušimas<sup>^</sup></p>	

<sup>◊</sup>Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

<sup>◊</sup>Nepageidaujamos reakcijos, klinikiuose daigine mieloma sergančių pacientų, gydytų lenalidomidu ir deksametazonu arba melfalanu ir prednizonu, tyrimuose įvardytos kaip sunkios.

+ Taikoma tik sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą

\* žvyninių ląstelių odos vėžys nustatytas atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant mieloma sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lenalidomidu/deksametazonu, palyginti su kontroline grupe

\*\* žvyninių ląstelių odos karcinoma nustatyta atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant naujai diagnozuota mieloma sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomidu/deksametazonu, palyginti su kontroline grupe

### Santrauka lentelėje taikant monoterapiją

Toliau pateiktos lentelės pagrįstos pagrindinių mielodisplazinių sindromų ir mantijos ląstelių limfomos tyrimų metu taikant monoterapiją gautais duomenimis.

### 3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu mielodisplaziniais sindromais sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomidu, nustatytos nepageidaujamos reakcijos (NR)#

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<u>Labai dažnos</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◊</sup>	<u>Labai dažnos</u> Pneumonija <sup>◊</sup>  <u>Dažnos</u> bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◊</sup> , bronchitas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , neutropenija <sup>^,◊</sup> , leukopenijos	<u>Labai dažnos</u> Trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , neutropenija <sup>^,◊</sup> , leukopenijos  <u>Dažnos</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup>
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Hipotirozė	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Sumažėjęs apetitas  <u>Dažnos</u> Geležies perteklius, svorio netekimas	<u>Dažnos</u> Hiperglikemija <sup>◊</sup> , sumažėjęs apetitas
<b>Psichikos sutrikimai</b>		<u>Dažnos</u> Pakitusi nuotaika <sup>◊,~</sup>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Svaigulys, galvos skausmas  <u>Dažnos</u> Parestezija	
<b>Širdies sutrikimai</b>		<u>Dažnos</u> Ūminis miokardo infarktas <sup>^,◊</sup> , prieširdžių virpėjimas <sup>◊</sup> , širdies nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Hipertenzija, hematoma	<u>Dažnos</u> Venų tromboembolijos reiškiniai, ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Kraujavimas iš nosies <sup>^</sup>	

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pilvo (įskaitant viršutinę pilvo dalį) skausmai, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas  <u>Dažnos</u> Burnos džiūvimas, dispepsija	<u>Dažnos</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pykinimas, dantų skausmas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	<u>Dažnos</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Bėrimas, odos sausumas, niežėjimas	<u>Dažnos</u> Bėrimas, niežėjimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Raumenų spazmai, raumenų, kaulų skausmas (įskaitant nugaros skausmus <sup>◊</sup> bei galūnių skausmus), artralgija, raumenų skausmai	<u>Dažnos</u> Nugaros skausmai <sup>◊</sup>
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		<u>Dažnos</u> Inkstų nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Nuovargis, periferinė edema, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą, kosulį, faringitą, raumenų skausmus, raumenų ir kaulų skausmus, galvos skausmą)	<u>Dažnos</u> Karščiavimas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>		<u>Dažnos</u> Kritimas

<sup>◊</sup>Zr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

<sup>◊</sup>Sunkiems priskirti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti mielodisplazinių sindromų klinikinių tyrimų metu.

<sup>†</sup>Pakitusi nuotaika nustatyta kaip dažnas sunkus nepageidaujamas reiškinys mielodisplazinių sindromų III fazės tyrimo metu; kaip 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamas reiškinys nenustatyta

Taikomas algoritmas, kuriuo remiantis pateikiama informacija preparato charakteristikų santraukoje (PCS): visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pagal III fazės tyrimo algoritmą, įtrauktos į ES PCS. Buvo papildomai patikrintas šių nepageidaujamų reakcijų (NR), nustatytų pagal II fazės tyrimo algoritmą, dažnis ir, jei NR dažnis II fazės tyrimo metu buvo didesnis nei III fazės tyrimo metu, reiškinys buvo įtrauktas į ES PCS nurodant dažnį, nustatytą II fazės tyrimo metu.

#Algoritmas, taikomas mielodisplaziniams sindromams

- Mielodisplazinių sindromų III fazės tyrimas (dvigubai aklo saugumo tyrimo populiacija, skirtumas tarp 5/10 mg lenalidomido ir placebo pagal pradinį dozavimo režimą nustatytas mažiausiai 2 tiriamiesiems)
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5$  lenalidomidą vartojančių tiriamųjų, su mažiausiai 2 % santykio tarp lenalidomido ir placebo grupių skirtumu.
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 1 % lenalidomidą vartojančių tiriamųjų, su mažiausiai 1 % santykio tarp lenalidomido ir placebo grupių skirtumu
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys sunkūs nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 1 % lenalidomidą vartojančių tiriamųjų, su mažiausiai 1 % santykio tarp lenalidomido ir placebo grupių skirtumu.
- Mielodisplazinių sindromų II fazės tyrimas
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5$  % lenalidomidu gydytų tiriamųjų
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 1 % lenalidomidu gydytų tiriamųjų
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys sunkūs nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 1 % lenalidomidu gydytų tiriamųjų

**4 lentelė. Klinikinių tyrimų metu mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomidu, nustatytos nepageidaujamos reakcijos (NR)**

<b>Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas</b>	<b>Visos NR / dažnis</b>	<b>3–4-ojo laipsnio NR / dažnis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<u>Labai dažnos</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◇</sup> , nazofaringitas, pneumonija <sup>◇</sup>  <u>Dažnos</u> Sinusitas	<u>Dažnos</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◇</sup> , pneumonija <sup>◇</sup>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<u>Dažnos</u> Naviko paūmėjimo reakcija	<u>Dažnos</u> Naviko paūmėjimo reakcija, plokščialąstelinis odos vėžys <sup>^◇</sup> , bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^◇</sup>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Trombocitopenija <sup>^</sup> , neutropenija <sup>^◇</sup> , leukopenijos <sup>◇</sup> , anemija <sup>◇</sup>  <u>Dažnos</u> Febrilinė neutropenija <sup>^◇</sup>	<u>Labai dažnos</u> Trombocitopenija <sup>^</sup> , neutropenija <sup>^◇</sup> , anemija <sup>◇</sup>  <u>Dažnos</u> Febrilinė neutropenija <sup>^◇</sup> , leukopenijos <sup>◇</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Sumažėjęs apetitas, svorio netekimas, hipokalemija  <u>Dažnos</u> Dehidracija <sup>◇</sup>	<u>Dažnos</u> Dehidracija <sup>◇</sup> , hiponatremija, hipokalcemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Nemiga	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Disgeuzija, galvos skausmas, periferinė neuropatija	<u>Dažnos</u> Periferinė sensorinė neuropatija, letargija
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Svaigimas ( <i>vertigo</i> )	
<b>Širdies sutrikimai</b>		<u>Dažnos</u> Miokardo infarktas (įskaitant ūminį) <sup>^◇</sup> , širdies nepakankamumas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Hipotenzija <sup>◇</sup>	<u>Dažnos</u> Giliųjų venų trombozė <sup>◇</sup> , plaučių embolija <sup>^◇</sup> , hipotenzija <sup>◇</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Dispneja <sup>◇</sup>	<u>Dažnos</u> Dispneja <sup>◇</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Viduriavimas <sup>◇</sup> , pykinimas <sup>◇</sup> , vėmimas <sup>◇</sup> , vidurių užkietėjimas  <u>Dažnos</u> Pilvo skausmas <sup>◇</sup>	<u>Dažnos</u> Viduriavimas <sup>◇</sup> , pilvo skausmas <sup>◇</sup> , vidurių užkietėjimas

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Bėrimas (įskaitant alerginį dermatitą), niežėjimas  <u>Dažnos</u> Naktinis prakaitavimas, odos sausumas	<u>Dažnos</u> Bėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Raumenų spazmai, nugaros skausmai  <u>Dažnos</u> Artralgija, galūnių skausmai, raumenų silpnumas <sup>◊</sup>	<u>Dažnos</u> Nugaros skausmai, raumenų silpnumas <sup>◊</sup> , artralgija, galūnių skausmai
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		<u>Dažnos</u> Inkstų nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Nuovargis, astenija <sup>◊</sup> , periferinė edema, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą <sup>◊</sup> , kosulį)  <u>Dažnos</u> Šaltkrėtis	<u>Dažnos</u> Karščiavimas <sup>◊</sup> , astenija <sup>◊</sup> , nuovargis

<sup>◊</sup>Žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

<sup>◊</sup>Sunkiems priskirti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti mantijos ląstelių limfomos klinikinių tyrimų metu. Algoritmas, taikomas mantijos ląstelių limfomai:

- Kontroliuotas II fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimas
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5\%$  tiriamųjų lenalidomido grupėje, ir mažiausiai  $2\%$  santykio skirtumas tarp lenalidomido ir kontrolinės grupės
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 1\%$  tiriamųjų lenalidomido grupėje, ir mažiausiai  $1,0\%$  santykio skirtumas tarp lenalidomido ir kontrolinės grupės
  - Visi sunkūs gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 1\%$  tiriamųjų lenalidomido grupėje, ir mažiausiai  $1,0\%$  santykio skirtumas tarp lenalidomido ir kontrolinės grupės
- Vienos grupės II fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimas
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5\%$  tiriamųjų
  - Visi gydymo metu pasireiškiantys 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 2 arba daugiau tiriamųjų
  - Visi sunkūs gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 2 arba daugiau tiriamųjų

#### Nepageidaujamų reakcijų, nustatytų pateikus preparatą į rinką, santrauka lentelėje

Be pirmiau pateiktų nepageidaujamų reakcijų, nustatytų pagrindinių klinikinių tyrimų metu, toliau pateikta lentelė paremta duomenimis, gautais pateikus preparatą į rinką.

#### **5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos (NR) nustatytos lenalidomidu gydytiems pacientams pateikus preparatą į rinką**

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Virusinės infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę ir hepatito B viruso reaktyvaciją	<u>Dažnis nežinomas</u> Virusinės infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę ir hepatito B viruso reaktyvaciją
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>		<u>Retos</u> Naviko irimo sindromas



Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / dažnis	3–4-ojo laipsnio NR / dažnis
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Įgyta hemofilija	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Solidinio organo transplantanto atmetimas	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<u>Dažnos</u> Hipertirozė	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		<u>Dažnis nežinomas</u> Intersticinis pneumonitas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>		<u>Dažnis nežinomas</u> Kasos uždegimas, virškinimo trakto perforacija (įskaitant divertikulo, žarnyno ir storosios žarnos perforacijas)^
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Ūminis kepenų nepakankamumas^, toksinis hepatitas^, citolizinis hepatitas^, cholestazinis hepatitas^, mišrus citolizinis ir (arba) cholestazinis hepatitas^	<u>Dažnis nežinomas</u> Ūminis kepenų nepakankamumas^, toksinis hepatitas^
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		<u>Nedažnos</u> Angioneurozinė edema  <u>Retos</u> Stivenso-Džonsono sindromas^ Toksinė epidermio nekrolizė^  <u>Dažnis nežinomas</u> Leukocitoklastinis vaskulitas, vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais^

^žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“d

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### Teratogeninis poveikis

Lenalidomido struktūra panaši į talidomido. Talidomidas yra žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, kuri sukelia sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Beždžionėms lenalidomidas sukėlė apsigimimų, panašių į tuos, kurie aprašyti su talidomidu (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Jei lenalidomidas vartojamas nėštumo metu, gali pasireikšti teratogeninis lenalidomido poveikis žmonėms.

##### Neutropenija ir trombocitopenija

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kuriems buvo atlikta AKLT, kuriems taikomas palaikomasis gydymas lenalidomidu

Palaikomasis gydymas lenalidomidu po AKLT yra susijęs su didesniu 4 laipsnio neutropenijos dažniu nei palaikomasis gydymas placebo (atitinkamai 32,1 % ir 26,7 % [16,1 % ir 1,8 % po palaikomojo gydymo pradžios] tyrimo CALGB 100104 metu bei 16,4 % ir 0,7 % tyrimo IFM 2005-02 metu). Gydymo metu pasireiškiantys neutropenijos NR, dėl kurių reikėjo nutraukti lenalidomido vartojimą, nustatyti atitinkamai 2,2 % pacientų tyrimo CALGB 100104 metu ir 2,4 % pacientų tyrimo FM 2005-02 metu. 4 laipsnio febrilinė neutropenija panašiu dažniu nustatyta palaikomojo gydymo lenalidomidu grupėse ir palaikomojo gydymo placebo grupėse, atliekant abu tyrimus (atitinkamai 0,4 % ir 0,5 %

[0,4 % ir 0,5 % po palaikomojo gydymo pradžios]tyrimo CALGB 100104 metu bei 0,3 % ir 0 % tyrimo IFM 2005-02 metu).

Palaikomasis gydymas lenalidomidu po AKLT yra susijęs su didesniu 3 ar 4 laipsnio trombocitopenijos dažniu nei palaikomasis gydymas placebo (atitinkamai 37,5 % ir 30,3 % [17,9 % ir 4,1 % po palaikomojo gydymo pradžios] tyrimo CALGB 100104 metu bei 13,0 % ir 2,9 % tyrimo IFM 2005-02 metu).

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido deriniu su maža deksametazono doze

Lenalidomido ir mažos deksametazono dozės derinys, skiriamas pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, yra susijęs su mažesniu 4-ojo laipsnio neutropenijos dažniu (8,5 % gydomiems Rd ir Rd18, palyginti su 15 % MPT gydomiems pacientams). 4-ojo laipsnio febrilinė neutropenija nustatyta nedažnai (0,6 % gydomiems Rd ir Rd18, palyginti su 0,7 % MPT gydomiems pacientams).

Lenalidomido ir mažos deksametazono dozės derinys, skiriamas pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, yra susijęs su mažesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenijos dažniu (8,1 % gydomiems Rd ir Rd18), palyginti su MPT gydomiems pacientams (11 %).

- Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido, melfalano bei prednizono deriniu

Lenalidomido ir melfalano bei prednizono derinys, skiriamas pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, yra susijęs su didesniu 4-ojo laipsnio neutropenijos dažniu (34,1 % gydomiems MPR+R/MPR+p), palyginti su MPp+p (7,8 %). Dažniau nustatyta 4-ojo laipsnio febrilinė neutropenija (1,7 % gydomiems MPR+R/MPR+p, palyginti su 0,0 % MPp+p gydomiems pacientams).

Lenalidomido ir melfalano bei prednizono derinys, skiriamas pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenijos dažniu (40,4 % MPR+R/MPR+p gydomiems pacientams), palyginti su MPp+p (13,7 %).

- Dauginė mieloma: pacientai, kuriems prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas

Lenalidomido ir deksametazono derinys, skiriamas pacientams, sergantiems daugine mieloma, yra susijęs su didesniu 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažniu (5,1 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,6 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų). 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai buvo stebimi nedažnai (0,6 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų).

Lenalidomido ir deksametazono derinys, skiriamas pacientams, sergantiems daugine mieloma, yra susijęs su didesniu 3-ojo ir 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo dažniu (atitinkamai 9,9 % ir 1,4 % lenalidomidu ir deksametazonu gydytų pacientų grupėje, lyginant su 2,3 % ir 0,0 % placebo ir deksametazonu gydytų pacientų).

- Mielodisplaziniai sindromais sergantys pacientai

Mielodisplaziniai sindromais sergantiems pacientams lenalidomidas susijęs su didesniu 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažniu (74,6 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 14,9 % placebo vartojusiems pacientams III fazės tyrimo metu). 3-ojo ar 4-ojo laipsnio febrilios neutropenijos epizodai nustatyti 2,2 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 0,0 % placebo vartojusiems pacientams. Lenalidomidas susijęs su didesniu 3-ojo ar 4-ojo laipsnio trombocitopenijos pasireiškimo dažniu (37 % lenalidomidu gydytiems pacientams, palyginti su 1,5 % placebo vartojusiems pacientams III fazės tyrimo metu).

- Mantijos ląstelių limfoma sergantys pacientai

Lenalidomido vartojimas mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams yra susijęs su didesniu 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažniu (ji pasireiškė 43,7% lenalidomidu gydytų pacientų, palyginti su 33,7% kontrolinės grupės pacientų). 3-ojo ar 4-ojo laipsnio febrilinės

neutropenijos epizodai nustatyti 6,0 % lenalidomidu gydytų pacientų, palyginti su 2,4 % kontrolinės grupės pacientų.

#### Venų tromboembolija

Pacientams, sergantiems daugine mieloma, lenalidomido ir deksametazono derinio vartojimas yra susijęs su didesne giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos rizika. Rizika yra mažesnė lenalidomidu kartu su melfalanu ir prednizonu gydytiems pacientams arba tik lenalidomidu gydytiems pacientams, sergantiems daugine mieloma arba mielodisplaziniais sindromais ir mantijos ląstelių limfoma (žr. 4.5 skyrių).

Kartu skiriant eritropoezę skatinančias medžiagas arba giliųjų venų trombozė anamnezėje taip pat gali padidinti trombozės riziką šiems pacientams.

#### Miokardo infarktas

Gauta pranešimų apie miokardo infarktą lenalidomidą vartojantiems pacientams, ypač tokiems, kuriems yra žinomų rizikos veiksnių.

#### Kraujavimo sutrikimai

Kraujavimo sutrikimai išvardyti pagal kelias organų sistemų klases: kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai; nervų sistemos sutrikimai (intrakranijinė kraujosruva); kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai (kraujavimas iš nosies); virškinimo trakto sutrikimai (kraujavimas iš dantenu, hemorojinis kraujavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos); inkstų ir šlapimo takų sutrikimai (hematurija); sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos (sumušimas) bei kraujagyslių sutrikimai (echimozė).

#### Alerginės reakcijos

Nustatyta alerginių ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijų. Literatūroje nurodyta galima kryžminė reakcija tarp lenalidomido ir talidomido.

#### Sunkios odos reakcijos

Vartojant lenalidomidą nustatyta sunkių odos reakcijų, įskaitant SJS, TEN ir VRESS. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant talidomidą pasireiškė sunkus bėrimas, lenalidomido skirti negalima (žr. 4.4 skyrių).

#### Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant mieloma sergantiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lenalidomidu/deksametazonu, palyginti su kontroline grupe; dažniausiai nustatytas bazalinių arba žvyninių ląstelių odos vėžys.

#### Ūminė mieloidinė leukemija

##### • Dauginė mieloma

Atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, ŪML atvejai nustatyti pacientams, vartojusiems lenalidomidą kartu su melfalanu arba iš karto po DMD ir autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) (žr. 4.4 skyrių). Šio padidėjimo nenustatyta atliekant klinikinius tyrimus dalyvaujant pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, vartojusiems lenalidomido derinį su maža deksametazono doze, palyginti su talidomido, melfalano ir prednizono deriniu.

##### • Mielodisplaziniai sindromai

Pradiniai kintamieji, įskaitant sudėtingą citogenetiką ir TP53 mutaciją, yra susiję su progresavimu į ŪML tiriamiesiems, kurie yra priklausomi nuo transfuzijos ir turi Del (5q) anomaliją (žr. 4.4 skyrių). Nustatyta bendroji 2 metų progresavimo į ŪML rizika pacientams su izoliuota Del (5q) anomalija buvo 13,8 %, palyginti su 17,3 % pacientams su Del (5q) ir viena papildoma citogenetine anomalija bei 38,6 % pacientams su sudėtingu kariotipu.

Atlikus lenalidomido vartojimo sergantiesiems mielodisplaziniais sindromais *post-hoc* analizę, nustatytas 2 metų progresavimo į ŪML dažnis pacientams su teigiamais IHC-p53 rezultatais buvo 27,5 %, o pacientams su neigiamais IHC-p53 rezultatais – 3,6 % ( $p = 0,0038$ ). Pacientų, kurių IHC-p53 rezultatas buvo teigiamas, grupėje mažesnis progresavimo į ŪML dažnis nustatytas pacientams,

kuriems nustatytas nepriklausomumo nuo transfuzijos atsakas (11,1 %) nei pacientams, kuriems šio atsako nenustatyta (34,8 %).

#### Kepenų sutrikimai

Vaistinių preparatą pateikus į rinką nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos (dažnis nežinomas): ūminis kepenų nepakankamumas ir cholestazė (abu potencialiai mirtini), toksinis hepatitas, citolizinis hepatitas bei mišrus citolizinis ir (arba) cholestazinis hepatitas.

#### Rabdomiolizė

Nustatyti reti rabdomiolizės atvejai, kai kurie iš jų tada, kai lenalidomidas buvo skiriamas kartu su statinu.

#### Skydliaukės sutrikimai

Gauta pranešimų apie hipotirozės ir hipertirozės atvejus (žr. 4.4 skyriuje skyrelį „Skydliaukės sutrikimai“).

#### Naviko paūmėjimo reakcija ir naviko irimo sindromas

MCL-002 tyrime maždaug 10 % lenalidomidu gydytų pacientų pasireiškė NPR, palyginti su 0 % kontrolinėje grupėje. Dauguma reiškinių nustatyti 1 ciklo metu, visi buvo įvertinti kaip susiję su gydymu ir dauguma nustatytų reiškinių buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio. NPR pasireiškimo rizika gali būti pacientams, kuriems diagnozavimo metu nustatytas didelis MTPI arba pradinio įvertinimo metu nustatytas labai proliferavęs navikas (mažiausiai viena pažaida, kurios ilgiausias skersmuo yra  $\geq 7$  cm). MCL-002 tyrime NIS nustatytas vienam pacientui kiekvienoje iš dviejų gydymo grupių. MCL-001 pagalbiniame tyrime maždaug 10 % tiriamųjų pasireiškė NPR; visi nustatyti reiškiniai buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio ir susiję su gydymu. Dauguma reiškinių nustatyti 1 ciklo metu. MCL-001 tyrime NIS nenustatyta (žr. 4.4 skyrių).

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforaciją gydant lenalidomidu. Virškinimo trakto perforacijos gali sukelti sepsio komplikacijas ir lemti mirtį.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra jokios specifinės lenalidomido perdozavimo gydymo patirties pacientams, nors dozės diapazono tyrimuose kai kurie pacientai vartojo iki 150 mg preparato, o vienkartinės dozės tyrimuose kai kurie pacientai vartojo iki 400 mg. Šiuose tyrimuose dozę ribojantis toksinis poveikis paprastai buvo kraujodarai. Perdozavimo atveju rekomenduojama skirti palaikomąjį gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX04.

#### Veikimo mechanizmas

Lenalidomido veikimo mechanizmas apima antineoplastines, antiangiogenines, proeritropoetines ir imunomoduliuojančias savybes. Konkrečiai, lenalidomidas slopina tam tikrų hemopoetinių navikinių ląstelių proliferaciją (įskaitant DM plazmos naviko ląsteles bei tas ląsteles, kurių 5 chromosomoje yra delecijos), skatina T ląstelių ir NK (*angl. Natural Killer*) ląstelių ląstelinį imunitetą bei padidina NK ir

T ląstelių skaičių, slopiną angiogenezę blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją ir mikrokraujagyslių formavimąsi, padidina CD34+ kamieninių ląstelių fetalinio hemoglobino gamybą, monocituose slopina prouždegiminių citokininų gamybą, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$  ir IL-6.

Nustatyta, kad esant MDS Del (5q), lenalidomidas selektyviai slopina nenormalų kloną didindamas Del (5q) ląstelių apoptozę.

Lenalidomidas jungiasi tiesiogiai prie cereblono, kuris yra kulinų žiedo E3 ubikvitino ligazės fermentų komplekso komponentas, kurį sudaro pažeistos deoksiribonukleino rūgšties (DNR) jungiantis baltymas 1 (ang. *damage-binding protein 1*, DDB1), kulinas 4 (CUL4) ir kulinų 1 reguliatorius (Roc1). Esant lenalidomidui, cereblonas sujungia baltymus *Aiolos* ir *Ikaros*, kurie yra limfoidiniai transkripciniai faktoriai, sąlygojantys jų ubikvitinimą ir tolesnį skaidymą, kuris sukelia citotoksišią ir imunomoduliuojamąjį poveikį.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lenalidomido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant penkis III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, du III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys recidyvine refrakterine daugine mieloma, vieną III fazės tyrimą, vieną II fazės mielodisplazinių sindromų tyrimą ir vieną II fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimą, kaip aprašyta toliau.

#### Naujai diagnozuota dauginė mieloma

- Palaikomasis gydymas lenalidomidu pacientams, kuriems buvo atlikta AKLT

Palaikomojo gydymo lenalidomidu veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant du III fazės daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai aklius 2 lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamus tyrimus: CALGB 100104 ir IFM 2005-02.

#### *CALGB 100104*

Dalyvavimo tyrime kriterijus atitiko pacientai nuo 18 iki 70 metų, sergantys aktyvia gydymo reikalaujančia DM, kurių liga prieš tai neprogresavo po pradinio gydymo.

Per 90-100 dienų po AKLT pacientai santykiu 1:1 buvo atsitiktinai priskirti palaikomojo gydymo lenalidomidu arba placebo grupei. Palaikomoji dozė buvo 10 mg vieną kartą per parą 1-28-ą pasikartojančių 28 dienų trukmės ciklą dienas (padidinta iki 15 mg vieną kartą per parą po to, kai 3 mėnesius nepasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis) ir gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) (apibrėžiamas nuo atsitiktinio priskyrimo iki ligos progresavimo datos arba mirties, priklausomai nuo to, kuris įvyko pirmiau). Tyrimas nebuvo tęsiamas, siekiant apskaičiuoti bendrojo išgyvenamumo vertinamąją baigtį. Iš viso atsitiktinių imčių būdu atrinkta 460 pacientų: 231 pacientas buvo paskirtas į lenalidomido grupę, o 229 pacientai – į placebo grupę. Abiejose grupėse demografinės ir su liga susijusios charakteristikos buvo proporcingos.

Pagal Duomenų stebėjimo komiteto rekomendacijas tyrimas buvo iškoduotas po to, kai viršyta IBLP iš anksto suplanuotos vidinės analizės ribinė vertė. Iškodavus pacientams iš placebo grupės buvo galima skirti lenalidomido, kol liga neprogresavo.

Remiantis IBLP rezultatais iškodavus, po iš anksto suplanuotos vidinės analizės, naudojant 2009 m. gruodžio 17 d. atnaujintus duomenis (15,5 mėnesio stebėjimo laikas), lenalidomido grupėje 62 % sumažėjo ligos progresavimo arba mirties rizika (SR = 0,38; 95 % PI: 0,27, 0,54, , p < 0,001). Bendrojo IBLP mediana buvo 33,9 mėnesio (95 % PI: NĮ, NĮ) lenalidomido grupėje, palyginti su 19,0 mėnesio (95 % PI: 16,2, 25,6) placebo grupėje.

IBLP pagerėjo abiejuose pacientų pogrupiuose, tiek pacientų, kuriems pasireiškė PA, tiek pacientų, kuriems PA nebuvo pogrūpiuose.

Tyrimo rezultatai, naudojant iki 2016 m. vasario 1 d. turimus duomenis, pateikti 6 lentelėje.

**6 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	Lenalidomidas (N = 231)	Placebas (N = 229)
<b>IBLP pagal tyrėjus</b>		
IBLP laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9, 71,7)	<b>29,4</b> (20,7, 35,5)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> , p vertė <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,76), < 0,001	
<b>IBLP2<sup>e</sup></b>		
IBLP2 laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3, 101,8)	<b>52,8</b> (41,3, 64,0)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> , p vertė <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,78), < 0,001	
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
BI laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8, NĮ)	<b>84,2</b> (71,0, 102,7)
8 metų išgyvenamumo dažnis, % (SK)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> , p vertė <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46, 0,81), < 0,001	
<b>Stebėjimas</b>		
Mediana <sup>f</sup> (min., maks.), mėnesiai: visi išgyvenę pacientai	<b>81,9</b> (0,0, 119,8)	<b>81,0</b> (4,1, 119,5)

PI = pasikliautinis intervalas; SR = santykinė rizika; maks. = maksimalus; min. = minimalus; NĮ = negalima įvertinti; BI = bendras išgyvenamumas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo;

<sup>a</sup> Mediana pagrįsta Kaplano-Mejerio įverčiu.

<sup>b</sup> 95 % PI apie medianą.

<sup>c</sup> Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su nurodytomis pacientų grupėmis.

<sup>d</sup> P vertė paremta Kaplano-Mejerio kreivės skirtumų tarp nurodytų pacientų grupių nestratifikuotu log-rank testu.

<sup>e</sup> Žvalgomoji vertinamoji baigtis (IBLP2). Lenalidomidas, kurį vartojo tiriamieji iš placebo grupės, paskirti į kitą grupę prieš LP, iškodavus, nebuvo laikomas antriniu gydymu.

<sup>f</sup> Stebėjimo laiko po AKLT mediana visiems išgyvenusiems tiriamiesiems.

**Duomenys atnaujinti:** 2009 gruodžio 17 d. ir 2016 m. vasario 1 d.

#### IFM 2005-02

Dalyvavimo tyrime kriterijus atitiko pacientai, kuriems diagnozavimo metu buvo < 65 metai, kuriems buvo atlikta AKLT ir kurie hematologinės būklės normalizavimosi metu pasiekė bent stabilios ligos atsaką. Po 2 lenalidomido konsolidavimo kursų (25 mg per parą, 1-21 28 dienų trukmės ciklo dienas) pacientai santykiu 1:1 buvo atsitiktinai priskirti palaikomojo gydymo lenalidomidu arba placebo grupei (10 mg vieną kartą per parą 1-28 pasikartojančių 28 dienų trukmės ciklą dienas, padidinta iki 15 mg vieną kartą per parą po to, kai 3 mėnesius nepasireiškė dozę ribojantis toksinis poveikis). Gydymas buvo tęsiamas, kol liga neprogresavo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) (apibrėžiamas nuo atsitiktinio priskyrimo iki ligos progresavimo datos arba mirties, priklausomai nuo to, kuris įvyko pirmiau). Tyrimas nebuvo tęsiamas, siekiant apskaičiuoti bendrojo išgyvenamumo vertinamąją baigtį. Iš viso atsitiktinių imčių būdu atrinkta 614 pacientų: 307 pacientai buvo paskirti į lenalidomido grupę, o 307 pacientai – į placebo grupę.

Pagal Duomenų stebėjimo komiteto rekomendacijas tyrimas buvo iškoduotas po to, kai viršyta IBLP iš anksto suplanuotos vidinės analizės ribinė vertė. Iškodavus, pacientams, vartojusiems placebo, nebuvo galima skirti lenalidomido, kol liga neprogresavo. Pastebėjus APPN išbalansavimą lenalidomido grupė buvo išformuota, taip aktyviai pritaikytos saugos priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis IBLP rezultatais iškodavus po iš anksto suplanuotos vidinės analizės, naudojant 2010 m. liepos 7 d. duomenis (31,4 mėnesio stebėjimo laikotarpis), gydymas lenalidomidu 48 % sumažino ligos progresavimo riziką arba mirtingumą (SR = 0,52; 95 % PI: 0,41, 0,66, p < 0,001). Bendrojo IBLP mediana buvo 40,1 mėnesio (95 % PI: 35,7, 42,4) lenalidomido grupėje, palyginti su 22,8 mėnesio (95 % PI: 20,7, 27,4) placebo grupėje.

IBLP buvo trumpesnis pacientų, kuriems pasireiškė PA, pogrupyje, nei pacientų, kuriems PA nebuvo pogrupyje.

Atnaujintas IBLP įvertinimas, naudojant 2016 m. vasario 1 d. atnaujintus duomenis (96,7 mėnesio stebėjimo laikas), patvirtina IBLP pagerėjimą: SR = 0,57 (95 % PI: 0,47, 0,68, p < 0,001). Bendrojo IBLP mediana buvo 44,4 mėnesio (39,6, 52,0) lenalidomido grupėje, palyginti su 23,8 mėnesio (95 %

PI: 21,2, 27,3) placebo grupėje. IBLP2: pastebėtas SR siekė 0,80 (95 % PI: 0,66, 0,98,  $p = 0,026$ ) lenalidomido grupėje, palyginti su placebo grupe. Bendrojo IBLP2 mediana buvo 69,9 mėnesio (95 % PI: 58,1, 80,0) lenalidomido grupėje, palyginti su 58,4 mėnesio (95 % PI: 51,1, 65,0) placebo grupėje. BI: stebėtas SR siekė 0,90 (95 % PI: 0,72, 1,13,  $p = 0,355$ ) lenalidomido grupėje, palyginti su placebo grupe. Bendrojo išgyvenamumo laiko mediana buvo 105,9 mėnesio (95 % PI: 88,8, NĮ) lenalidomido grupėje, palyginti su 88,1 mėnesio (95 % PI: 80,7, 108,4) placebo grupėje.

- Lenalidomido derinys su deksametazonu pacientams, kurie nėra tinkami kamieninių ląstelių transplantacijai

Lenalidomido saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti III fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atviraime, 3 grupių tyrime (MM-020), dalyvaujant mažiausiai 65 metų ar vyresniems pacientams arba jaunesniems nei 65 metų pacientams, kurie nebuvo tinkami kamieninių ląstelių transplantacijai, nes atsisakė kamieninių ląstelių transplantacijos arba kamieninių ląstelių transplantacija pacientui negalėj būti atliekama dėl kainos ar kitos priežasties. Tyrime (MM-020) buvo lyginamas lenalidomidas ir deksametazonas (Rd), skiriamas 2 skirtingus laikotarpius (t. y., iki ligos progresavimo [Rd grupė] arba ne daugiau kaip aštuoniolika 28 dienų ciklų [72 savaites, Rd18 grupė]), buvo lyginamas su melfalanu, prednizonu ir talidomidu (MPT), vartojamais ne daugiau kaip dvylika 42 dienų ciklų (72 savaites). Pacientai buvo atsitiktinai (1:1:1) priskirti 1 iš 3 gydymo grupių. Atsitiktinių imčių metu pacientai buvo stratifikuojami pagal amžių ( $\leq 75$  metų palyginti su  $> 75$  metų), stadiją (I ir II ISS stadijos palyginti su III stadija) ir šalį.

Rd ir Rd18 grupių pacientai vartojo 25 mg lenalidomido vieną kartą per parą 1-21-ą pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis pagal protokolą. 40 mg deksametazono buvo skiriama vartoti kartą per parą kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą dienomis. Pradinė dozė ir Rd bei Rd18 vartojimo režimas buvo koreguojami pagal amžių ir inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).  $> 75$  metų pacientai vartojo 20 mg deksametazono dozę kartą per parą kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą dienomis. Tyrimo metu visi pacientai profilaktiškai vartojo antikoagulantų (mažos molekulinės masės hepariną, varfariną, hepariną, mažą aspirino dozę).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Iš viso tyrime dalyvavo 1 623 pacientai, 535 pacientai buvo atsitiktinai priskirti Rd vartojančiųjų grupei, 541 pacientas – Rd18 ir 547 pacientai – MPT vartojančiųjų grupei. Visose 3 grupėse demografinės ir su liga susijusios pradinės pacientų charakteristikos buvo proporcingos. Apskritai tyrimo tiriamieji sirgo progresavusios stadijos liga: 41 % visos tyrimo populiacijos nustatyta ISS III stadija, 9 % nustatytas sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas [Klkr]  $< 30$  ml/min). Amžiaus mediana trijose grupėse buvo 73 metai.

Buvo atlikta atnaujinta IBLP, IBLP2 ir BI analizė, naudojant 2014 m. kovo 3 d. atnaujintus duomenis, kurioje visų išgyvenusių tiriamųjų stebėjimo laiko mediana buvo 45,5 mėnesio, tyrimo rezultatai pateikti 7 lentelėje.

**7 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	<b>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
<b>IBLP pagal tyrėjus – (mėnesiai)</b>			
IBLP laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> ; p vertė <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>IBLP 2<sup>e</sup> □ (mėnesiai)</b>			
IBLP2 laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> ; p vertė <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>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas (mėnesiai)</b>			
BI laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NĮ)	56,7 (50,1, NĮ)	48,5 (44,2; 52,0)
SR [95 % PI] <sup>c</sup> ; p vertė <sup>d</sup>			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
<b>Stebėjimas (mėnesiai)</b>			
Mediana <sup>f</sup> (min., maks.): visi pacientai	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Mielomos atsakas<sup>g</sup> n (%)</b>			
PA	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
LGDA	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
DA	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Bendras atsakas: PA, LGDA arba DA	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Atsako trukmė – (mėnesiai)<sup>h</sup></b>			
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

MG = mielomos gydymas; PI = pasikliautinis intervalas; PA = pilnas atsakas; d = maža deksametazono dozė; SR = santykinė rizika; IMWG = tarptautinė mielomos darbinė grupė (angl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nepriklausomas atsako vertinimo komitetas (angl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalanas; maks. = maksimalus; min. = minimalus; NĮ = negalima įvertinti; BI = bendras išgyvenamumas; P = prednizonas; IBLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas; R = lenalidomidas; Rd = lenalidomidas skiriamas iki ligos progresavimo patvirtinimo (angl. *Rd given until documentation of progressive disease*); Rd18 = lenalidomidas skiriamas  $\geq 18$  ciklų; SK = standartinė klaida; T = talidomidas; LGDA = labai geras dalinis atsakas, vs = palyginti su.

<sup>a</sup> Mediana pagrįsta Kaplano-Mejerio įverčiu.

<sup>b</sup> 95 % PI apie medianą.

<sup>c</sup> Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančių rizikos funkcijas, susijusias su nurodytomis pacientų grupėmis.

<sup>d</sup> P vertė paremta Kaplano-Mejerio kreivės skirtumų tarp nurodytų pacientų grupių nestratifikuotu *log-rank* testu.

<sup>e</sup> Žvalgomoji vertinamoji baigtis (IBLP2)

<sup>f</sup> Mediana yra viename statistika be koregavimo cenzūravimo tikslu.

<sup>g</sup> Geriausias patvirtinto atsako įvertinimas tyrimo gydymo fazės metu (kiekvienos atsako kategorijos apibrėžimams), duomenys atnaujinti 2013 m. gegužės 24 d.

<sup>h</sup> Duomenys atnaujinti 2013 m. gegužės mėn. 24 d.

- Lenalidomido vartojimas kartu su melfalanu ir prednizonu, po to taikant palaikomąjį gydymą pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai

Lenalidomido saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti III fazės, daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, 3 grupių tyrime (MM-015), kuriame dalyvavo pacientai, kurie buvo 65 metų arba vyresni ir kurių kreatinino kiekis serume buvo  $< 2,5$  mg/dl. Tyrimo metu buvo lyginamas lenalidomido, melfalano ir prednizono derinio vartojimas (MPR), taikant palaikomąją monoterapiją lenalidomidu arba netaikant jos iki ligos progresavimo, su melfalano ir prednizono vartojimu ne daugiau nei 9 ciklus. Pacientai buvo santykiu 1:1:1 atsitiktinai priskirti vienai iš šių 3 gydymo grupių. Atsitiktinių imčių metu pacientai buvo stratifikuojami pagal amžių ( $\leq 75$  metų palyginti su  $> 75$  metų) ir stadiją (ISS; I ir II stadijos palyginti su III stadija).

Šiuo tyrimu buvo tiriamas indukcinis gydymas MRP deriniu (geriamoji 0,18 mg/kg melfalano dozė 1-4-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis, geriamoji 2 mg/kg prednizono dozė 1-4-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis ir geriamoji 10 mg per parą lenalidomido dozė 1-21-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis) ne ilgiau kaip 9 ciklus. Pacientams, kurie baigė 9 ciklus arba kurie negalėjo baigti 9 ciklų dėl netoleravimo, buvo taikoma palaikomasis gydymas, pradedant geriamąja 10 mg per parą lenalidomido doze 1-21-ą pasikartojančių 28 dienų ciklų dienomis, kol liga neprogresavo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Iš viso tyrime dalyvavo 459 pacientai, 152 pacientai buvo atsitiktinai priskirti MPR+R grupei, 153 pacientai buvo atsitiktinai priskirti MPR+p grupei ir 154 pacientai buvo atsitiktinai priskirti MPp+p grupei. Visose 3 grupėse demografinės ir su liga susijusios pradinės pacientų charakteristikos buvo proporcingos; maždaug 50 % pacientų, įtrauktų į kiekvieną grupę, nustatytos šios charakteristikos: ISS III stadija ir kreatinino klirensas  $< 60$  ml/min. Amžiaus mediana buvo 71 metai MPR+R bei MPR+p grupėse ir 72 metai MPp+p grupėje.



Buvo atlikta IBLP, IBLP2 ir BI analizė, naudojant 2013 m. balandžio mėn turimus duomenis, kurioje visų išgyvenusių tiriamųjų stebėjimo laiko mediana buvo 62,4 mėnesio, tyrimo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
<b>IBLP pagal tyrėjus – (mėnesiai)</b>			
IBLP laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
SR [95 % PI]; p vertė			
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>IBLP2 – (mėnesiai)<sup>aa</sup></b>			
IBP2 laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
SR [95 % PI]; p vertė			
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>Bendras išgyvenamumas (mėnesiai)</b>			
BI laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiai (95 % PI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
SR [95 % PI]; p vertė			
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	
<b>Stebėjimas (mėnesiai)</b>			
Mediana (min., maks.): visi pacientai	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Mielomos atsakas pagal tyrėjus n (%)</b>			
PA	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
DA	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabili liga (SL)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Atsako negalima įvertinti (NI)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Atsako trukmė pagal tyrėjus (PA+DA) – (mėnesiai)</b>			
Mediana <sup>a</sup> (95 % PI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

PI = pasikliautinis intervalas; PA = pilnas atsakas; SR = santykinė rizika; M = melfalanas; NI = negalima įvertinti; BI = bendras išgyvenamumas; p = placebo; P = prednizonas;

PL = progresuojanti liga; DA = dalinis atsakas; R = lenalidomidas; SL = stabilus ligos; LGDA = labai geras dalinis atsakas.

<sup>a</sup> Mediana pagrįsta Kaplano-Mejerio įvertinimu.

<sup>aa</sup> IBLP2 (žvalgomas įvertinimas) buvo apibrėžiamas visiems pacientams (ITT) kaip laikas nuo atsitiktinio priskyrimo iki trečiosios eilės mielomos gydymo (MG) arba mirties visiems atsitiktinai priskirtiems pacientams.

#### *Palaikomieji naujai diagnozuotos dauginės mielomos tyrimai*

Buvo atliekamas atviras, atsitiktinių imčių, daugiacentris, III fazės tyrimas (ECOG E4A03), kuriame dalyvavo 445 pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma; 222 pacientai buvo atsitiktinai priskirti lenalidomido/mažos deksametazono dozės grupei, ir 223 pacientai buvo atsitiktinai priskirti lenalidomido/standartinės deksametazono dozės grupei. Pacientai, atsitiktinai priskirti lenalidomido/standartinės deksametazono dozės grupei, vartojo 25 mg lenalidomido per parą 1-21-ą dienomis kas 28 dienas ir 40 mg deksametazono per parą 1-4-ą, 9-12-ą ir 17-20-ą dienomis kas 28 dienas keturis pirmuosius ciklus. Pacientai, atsitiktinai priskirti lenalidomido/mažos deksametazono dozės grupei, vartojo 25 mg lenalidomido per parą 1-21-ą dienomis kas 28 dienas ir mažą deksametazono dozę – 40 mg per parą 1-ą, 8-ą, 15-ą ir 22-ą dienomis kas 28 dienas.

Lenalidomido/mažos deksametazono dozės grupėje 20 pacientų (9,1 %) buvo nutrauktas mažiausiai vienos dozės vartojimas, palyginti su 65 pacientais (29,3 %) lenalidomido/standartinės deksametazono dozės grupėje.

Atlikus *post-hoc* analizę, pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota dauginė mieloma, populiacijoje, lenalidomido/mažos deksametazono dozės grupėje nustatytas mažesnis – 6,8 % (15 iš 220) mirtingumas, palyginti su 19,3 % (43 iš 223) lenalidomido/standartinės deksametazono dozės grupėje, stebėjimo mediana buvo 72,3 savaitės.

Tačiau taikant ilgesnį kontrolinį stebėjimą, bendrojo išgyvenamumo skirtumas turi tendenciją mažėti lenalidomida/mažą deksametazono dozę vartojančiųjų grupės naudai.

#### *Dauginė mieloma, kai prieš tai taikytas mažiausiai vienas gydymo kursas*

Lenalidomido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinti dviejuose III fazės daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose, paralelinių grupių kontroliuotuose tyrimuose (MM-009 ir MM-010), kuriuose buvo tirtas gydymas lenalidomido ir deksametazono deriniu prieš gydymą tik deksametazonu anksčiau gydytiems pacientams su daugine mieloma. Iš 353 pacientų MM-009 ir MM010 tyrimuose, kurie gavo lenalidomidą/deksametazoną, 45,6 % buvo 65 metų amžiaus ir vyresni. Iš 704 pacientų, vertintų MM-009 ir MM010 tyrimuose, 44,6 % buvo 65 metų amžiaus ir vyresni.

Abiejuose tyrimuose pacientai lenalidomido/deksametazono (len/deks) grupėje vartojo 25 mg geriamojo lenalidomido vieną kartą per parą 1-21 dienas ir atitinkamą placebo kapsulę vieną kartą per parą 22-28 dienas kiekvieno 28 dienų ciklo metu. Pacientai placebo/deksametazono (placebo/deks) grupėje vartojo 1 placebo kapsulę 1-28 dienas kiekvieno 28 dienų ciklo metu. Pacientai abiejose gydymo grupėse vartojo 40 mg geriamojo deksametazono vieną kartą per parą 1-4, 9-12 ir 17-20 dienomis kiekvieno 28 dienų ciklo metu pirmus 4 gydymo ciklus. Po pirmų 4 gydymo ciklų deksametazono dozė buvo sumažinta iki 40 mg geriant vieną kartą per parą 1-4 dienas kiekvieno 28 dienų ciklo metu. Abiejuose tyrimuose gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo pradžios. Abiejuose tyrimuose dozės koregavimai buvo leidžiami remiantis klinikiniais ir laboratoriniais radiniais.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo laikas iki progresijos (LIP). Iš viso MM-009 tyrime buvo tirti 353 pacientai; 177 len/deks grupėje ir 176 placebo/deks grupėje bei iš viso 351 pacientas buvo tirtas MM-010 tyrime; 176 len/deks grupėje ir 175 placebo/deks grupėje.

Abiejuose tyrimuose pradinės demografinės ir su liga susijusios charakteristikos len/deks ir placebo/deks grupėse buvo panašios. Abiejose pacientų populiacijose vidutinis amžius buvo 63 metai su panašiu vyrų ir moterų santykiu. Būklė pagal ECOG (*angl. Eastern Cooperative Oncology Group*) abiejose grupėse buvo panaši, kaip ir ankstesnių gydymų tipai bei skaičius.

Iš anksto suplanuota abiejų tyrimų vidinė analizė parodė, kad gydymas len/deks buvo statistiškai reikšmingai geresnis ( $p < 0,00001$ ) už gydymą tik deksametazonu pagal pirminį tyrimo tikslą LIP (stebėjimo trukmės mediana buvo 98,0 savaitės). Be to, abiejuose tyrimuose pilno atsako ir bendro atsako dažniai len/deks grupėje buvo reikšmingai didesni nei placebo/deks grupėje. Šių analizių rezultatai lėmė abiejų tyrimų išskodavimą, kad pacientai placebo/deks grupėje galėtų gauti gydymą len/deks deriniu.

Buvo atlikta išplėstinė veiksmingumo stebėjimo analizė, stebėjimo trukmės mediana buvo 130,7 savaitės. 9 lentelėje apibendrinti veiksmingumo stebėjimo analizės rezultatai – apjungti MM-009 ir MM-010 tyrimai.

Šioje apjungtoje išplėstinėje stebėjimo analizėje LIP mediana buvo 60,1 savaitės (95 % PI: 44,3, 73,1) pacientams, gydytiems len/deks ( $n = 353$ ), palyginti su 20,1 savaitės (95 % PI: 17,7, 20,3) pacientams, gydytiems placebo/deks ( $n = 351$ ). Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 48,1 savaitės (95 % PI: 36,4, 62,1) pacientams, gydytiems len/deks, palyginti su 20,0 savaičių (95 % PI: 16,1, 20,1) pacientams, gydytiems placebo/deks. Gydymo trukmės mediana len/deks grupėje buvo 44,0 savaitės (min.: 0,1, maks.: 254,9), placebo/deks grupėje – 23,1 savaitės (min.: 0,3, maks.: 238,1). Pilno atsako (PA), dalinio atsako (DA) ir bendro atsako (PA+DA) dažniai len/deks grupėje išliko reikšmingai didesni nei placebo/deks grupėje abiejuose tyrimuose. Bendro išgyvenamumo mediana apjungtų

tyrimų išplėstinėje stebėjimo veiksmingumo analizėje pacientams, gydytiems len/deks, buvo 164,3 savaitės (95 % PI: 145,1, 192,6), palyginti su 136,4 savaitės (95 % PI: 113,1, 161,7) pacientams, gydytiems placebo/deks. Nepaisant to, kad 170 iš 351 pacientų, atsitiktinai parinktų į placebo/deks grupę, gavo gydymą lenalidomidu po ligos progresavimo arba po to, kai tyrimai buvo **išskoduoti**, aklumas, apjungta bendro išgyvenamumo analizė parodė statistiškai reikšmingai geresnį išgyvenamumą gaunant len/deks, lyginant su placebo/deks (SR = 0,833, 95 % PI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

**9 lentelė. Apibendrinti veiksmingumo analizės rezultatai, pateikti remiantis apjungtais MM-009 ir MM-010 tyrimų duomenimis (paskutinė duomenų įtraukimo data – atitinkamai 2008 m. liepos 23 d. ir 2008 m. kovo 2 d.)**

<b>Įvertinimas</b>	<b>len/deks (n = 353)</b>	<b>placebo/deks (n = 351)</b>	
<b>Laikas iki reiškinio</b>			<b>SR [95 % PI], p vertė<sup>a</sup></b>
Laikas iki progresijos Mediana [95 % PI], savaitės	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Išgyvenamumas be ligos progresavimo Mediana [95 % PI], savaitės	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Bendras išgyvenamumas Mediana [95 % PI], savaitės 1 metų bendro išgyvenamumo dažnis	164,3 [145,1; 192,6]  82 %	136,4 [113,1; 161,7]  75 %	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
<b>Atsako dažnis</b>			<b>Naudos santykis [95 % PI], p vertė<sup>b</sup></b>
Bendras atsakas [n, %] Pilnas atsakas [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvipusis „log rank“ testas, palyginantis išgyvenamumo kreives tarp gydymo grupių.

b: Dvipusis nuoseklumu koreguotas chi kvadrato testas.

### Mielodisplaziniai sindromai

Lenalidomido veiksmingumas ir saugumas buvo vertintas pacientams, kuriems nustatyta nuo transfuzijos priklausoma anemija dėl mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplazinių sindromų, susijusių su 5q delecijos citogenetine anomalija, su kitomis citogenetinėmis anomalijomis arba be jų, atliekant du pagrindinius tyrimus: III fazės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai akla, placebo kontroliuotą, 3 grupių tyrimą, kuriame buvo tirtas gydymas dviejomis geriamojo lenalidomido dozėmis (10 mg ir 5 mg), lyginant su placebo (MDS-004); ir III fazės daugiacentrį, vienos grupės, atvirąjį lenalidomido (10 mg) tyrimą (MDS-003).

Toliau pateikti visos MDS-003 ir MDS-004 tyrimų metu tirtos į tyrimą įtrauktų pacientų populiacijos rezultatai; atskirai taip pat pateikti izoliuotos Del (5q) subpopuliacijos rezultatai.

Atliekant MDS-004 tyrimą, kuriame 205 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo lygiomis dalimis atrinkti vartoti 10 mg, 5 mg lenalidomidą arba placebo, pirminę veiksmingumo analizę sudarė nepriklausomumo nuo transfuzijos atsako dažnis 10 mg ir 5 mg lenalidomido grupėse, lyginant su placebo grupe (dvigubai akla fazė nuo 16 iki 52 savaičių ir atvira fazė iš viso iki 156 savaičių). Pacientai, kuriems po 16 savaičių nenustatyta bent mažo eritroidinio atsako, turėjo nutraukti gydymą. Pacientai, kuriems po 16 savaičių nustatytas bent mažas eritroidinis atsakas, galėjo tęsti gydymą iki eritroidinio atkryčio, ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pacientams, kurie iš pradžių vartojo placebo arba 5 mg lenalidomidą ir kuriems po 16 gydymo savaičių nenustatyta bent mažo eritroidinio atsako, buvo leidžiama pereiti nuo placebo prie 5 mg lenalidomido arba tęsti gydymą lenalidomidu didesne doze (nuo 5 mg iki 10 mg).

Atliekant MDS-003 tyrimą, kurio metu 148 pacientai vartojo 10 mg lenalidomido dozę, pirminę veiksmingumo analizę sudarė gydymo lenalidomidu veiksmingumo, siekiant pagerinti tiriamųjų,

sergančių mažos ar vidutinės 1 laipsnio rizikos mielodisplaziniais sindromais, hemopoetinės sistemos būklę, įvertinimas.

**10 lentelė. Apibendrinti veiksmingumo rezultatai – MDS-004 (dvigubai akla fazė) ir MDS-003 tyrimai, į tyrimą įtrauktų pacientų populiacija**

Įvertinimas	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Placebas* N = 67	10 mg N = 148
Nepriklausomumas nuo transfuzijos (≥ 182 dienos) <sup>#</sup>	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Nepriklausomumas nuo transfuzijos (≥ 56 dienos) <sup>#</sup>	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Laiko iki nepriklausomumo nuo transfuzijos mediana (savaitės)	4,6	4,1	0,3	4,1
Nepriklausomumo nuo transfuzijos trukmės mediana (savaitės)	Netaikoma *	Netaikoma *	Netaikoma *	114,4
Hgb padidėjimo mediana, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Tiriamieji, gydyti 10 mg lenalidomido 21 pasikartojančių 28 dienų ciklų dieną

†† Tiriamieji, gydyti 5 mg lenalidomido 28 pasikartojančių 28 dienų ciklų dienas

\* Didžioji dalis placebo vartojusių pacientų, prieš pereidami į atvirąją fazę, dėl nepakankamo veiksmingumo po 16 gydymo savaičių nutraukė dvigubai akla gydymą

<sup>#</sup>Susiję su ≥ 1g/dl Hgb padidėjimu

∞ Nepasiekta (t. y., mediana nepasiekta)

MDS-004 tyrimo metu gydant 10 mg lenalidomidu reikšmingai didesnė mielodisplaziniais sindromais sergančių pacientų dalis atitiko pagrindinį nepriklausomumo nuo transfuzijos įvertinimo kriterijų (> 182 dienos) nei gydant placebo (55,1 % plg. 6,0 %). 27 (57,4 %) iš 47 pacientų su izoliuota Del (5q) citogenetine anomalija, gydytų lenalidomido 10 mg, nustatytas nepriklausomumas nuo raudonųjų kraujo ląstelių transfuzijos.

Laiko iki nepriklausomumo nuo transfuzijos mediana 10 mg lenalidomido grupėje buvo 4,6 savaitės. Nepriklausomumo nuo transfuzijos trukmės mediana nebuvo pasiekta nė vienoje gydymo grupėje, tačiau lenalidomidu gydytiems tiriamiesiems ji turėtų viršyti 2 metus. Hemoglobino (Hgb) padidėjimas mediana 10 mg grupėje, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo 6,4 g/dl.

Tarp papildomų tyrimo įvertinimo kriterijų buvo citogenetinis atsakas (10 mg grupėje didelis ir mažas citogenetinis atsakas nustatytas atitinkamai 30,0 % ir 24,0 % tiriamųjų), su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (angl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) įvertinimas ir progresavimas į ūminę mieloidinę leukemiją. Citogenetinio atsako ir HRQoL rezultatai atitiko pagrindinius įvertinimo kriterijų rezultatus gydymo lenalidomidu naudai, lyginant su placebo.

MDS-003 tyrimo metu 10 mg lenalidomido grupėje didelė dalis (58,1 %) mielodisplaziniais sindromais sergančių pacientų pasiekė nepriklausomumą nuo transfuzijos (> 182 dienos). Laiko iki nepriklausomumo nuo transfuzijos mediana buvo 4,1 savaitės. Nepriklausomumo nuo transfuzijos trukmės mediana buvo 114,4 savaitės. Hemoglobino (Hgb) padidėjimas mediana buvo 5,6 g/dl. Didelis ir mažas citogenetinis atsakas nustatytas atitinkamai 40,9 % ir 30,7 % tiriamųjų.

Didelė dalis tiriamųjų, įtrauktų dalyvauti MDS-003 (72,9 %) ir MDS-004 (52,7 %) tyrime, prieš tai vartojo eritropoezę skatinančias medžiagas.

Mantijos ląstelių limfoma

Lenalidomido saugumas ir veiksmingumas mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams buvo vertinti II fazės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, atviraime tyrime, lyginant su atskirai vartojamu

tyrėjo parinktu vaistiniu preparatu pacientams, kuriems paskutinis gydymas buvo neveiksmingas arba kuriems liga pasikartojė nuo vieno iki trijų kartų (MCL-002 tyrimas).

Į tyrimą buvo įtraukti mažiausiai 18 metų pacientai, kuriems nustatyta histologiškai patvirtinta mantijos ląstelių limfoma ir KT įvertinama liga. Pacientai prieš tai turėjo būti gavę tinkamą gydymą mažiausiai vienu ankstesniu chemoterapijos vaistų deriniu. Taip pat įtraukimo į tyrimą metu pacientai turėjo būti netinkami intensyviai chemoterapijai ir (arba) transplantacijai. Pacientai santykiu 2:1 buvo atsitiktinai priskirti lenalidomido arba kontrolinei grupei. Tyrėjo parinktas gydymas buvo parinktas prieš atsitiktines imtis, jį sudarė monoterapija chlorambucilu, citarabinu, rituksimabu, fludarabinu ar gemcitabinu.

Buvo skiriama geriamoji 25 mg vieną kartą per parą lenalidomido dozė pirmąsias 21 pasikartojančių 28 dienų trukmės ciklų dienas (nuo D1 iki D21) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, turėjo vartoti mažesnę pradinę 10 mg lenalidomido paros dozę pagal tą patį grafiką.

Lenalidomido ir kontrolinėje grupėje pradiniai demografiniai duomenys buvo panašūs. Abiejose pacientų populiacijose vidutinis amžius buvo 68,5 metų, vyrų ir moterų santykis panašus. Bendra būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) abiejose grupėse buvo panaši, taip pat buvo panašus ir anksčiau taikytų gydymų skaičius.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis MCL-002 tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP).

Gydymui atrinktų pacientų (ITT) populiacijos veiksmingumo rezultatus įvertino nepriklausomas vertinimo komitetas (angl. *Independent Review Committee, IRC*), jie pateikiami lentelėje toliau.

#### 11 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka – MCL-002 tyrimas, gydymui atrinktų pacientų populiacija

	Lenalidomido grupė N = 170	Kontrolinė grupė N = 84
<b>IBLP</b>		
<b>IBLP, mediana<sup>a</sup> [95 % PI]<sup>b</sup> (savaitės)</b>	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Nuoseklioji SR [95 % PI]<sup>c</sup></b>	0,61 [0,44; 0,84]	
Nuoseklusis „log rank“ testas, p vertė <sup>c</sup>	0,004	
<b>Atsakas<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Pilnas atsakas (PA)	8 (4,7)	0 (0,0)
Dalinis atsakas (DA)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabili liga (SL) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresuojanti liga (PL)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neatlikta / nėra duomenų	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>BAD (PA, PAn, DA), n (%) [95 % PI]<sup>c</sup></b>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>d</sup> [5,02; 19,37]
p vertė <sup>c</sup>	< 0,001	
<b>PAD (PA, PAn), n (%) [95 % PI]<sup>c</sup></b>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70V 100,00]
p vertė <sup>c</sup>	0,043	
<b>Atsako trukmė, mediana<sup>a</sup> [95 % PI] (savaitės)</b>	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 (36,3; 80,9)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
<b>SR [95 % PI]<sup>c</sup></b>	0,89 [0,62; 1,28]	
„Log rank“ testas, p vertė	0,520	

PI = pasikliautinis intervalas; PAD = pilno atsako dažnis; PA= pilnas atsakas; PAn = pilnas atsakas, nepatvirtintas; DSK = Duomenų stebėjimo komitetas; ITT = gydymui atrinkti pacientai (angl. *intent-to-treat*); SR = santykinė rizika; KM = Kaplanas-Mejeris; MTPI = mantijos ląstelių limfomos tarptautinis prognostinis indeksas; NT = netaikoma; BAD = bendras atsako dažnis; PL = progresuojanti liga; IBPL = išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA = dalinis atsakas; KLT = kapienių ląstelių transplantacija; SL = stabilus liga; SK = standartinė klaida.

<sup>a</sup> Mediana pagrįsta Kaplano-Mejerio įverčiu.

<sup>b</sup> Intervalas buvo skaičiuojamas kaip 95 % PI apie išgyvenamumo laiko medianą.

<sup>c</sup> Vidurkis ir mediana yra vienas statistikos duomenys be koregavimo cenzūravimo tikslu.

<sup>d</sup> Tarp stratifikavimo kintamųjų buvo laikas nuo diagnozės iki pirmosios dozės (< 3 metai ir ≥ 3 metai), laikas nuo paskutinio ankstesniojo sisteminio limfomos gydymo iki pirmosios dozės (< 6 mėnesiai ir ≥ 6 mėnesiai), anksčiau atlikta KLT (taip ar ne) ir pradinis MTPI (maža, vidutinė ir didelė rizika).

<sup>e</sup> Nuoseklusis testas buvo pagrįstas „log-rank“ testo statistikos svoriniu vidurkiu naudojant nestratifikuoatą imties dydžio didinimo „log-rank“ testą ir pirminės analizės nestratifikuoatą „log-rank“ testą. Pusiausvyros koeficientai pagrįsti nustatytais reiškiniais trečiojo DSK posėdžio metu ir skirtumu tarp nustatytų ir tikėtinų reiškinų pirminės analizės metu. Pateikiama susijusi nuosekioji SR ir atitinkamas 95 % PI.

Tyrimo MCL-002 metu ITT populiacijoje nustatytas akivaizdus bendras mirčių skaičiaus per 20 savaičių padidėjimas: 22 iš 170 (13 %) pacientų lenalidomido grupėje ir 6 iš 84 (7 %) pacientų kontrolinėje grupėje. Pacientams, kuriems navikas buvo labai proliferavęs, atitinkami skaičiai buvo 16 iš 81 (20 %) ir 2 iš 28 (7 %) (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti lenalidomido tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dauginėi mielomai, mielodisplaziniams sindromams ir mantijos ląstelių limfomai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Lenalidomidas turi asimetrišką anglies atomą, todėl gali būti optiškai aktyvių S(-) ir R(+) formų. Lenalidomidas gaminamas kaip raceminis mišinys. Lenalidomidas paprastai geriau tirpsta organiniuose tirpikliuose, bet geriausiai tirpsta 0,1N HCl tirpale.

### Absorbcija

Sveikų savanorių organizme nevalgius lenalidomidas greitai absorbuojamas, maksimali koncentracija plazmoje pasiekama tarp 0,5 ir 2 valandų po vaisto išgėrimo. Pacientų ir sveikų savanorių organizme maksimali koncentracija ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos laiko kreive (AUC) didinant vaisto dozę, didėja proporcingai. Kartotinės dozės nesukelia žymios vaistinio preparato akumuliacijos. Plazmoje santykinė lenalidomido S- ir R- enantiomero ekspozicija yra atitinkamai maždaug 56 % ir 44 %.

Sveikiems savanoriams vartojant preparatą kartu su riebiu ir kaloringu maistu, sumažėjo absorbcijai, todėl maždaug 20 % sumažėjo plotas po koncentracijos laiko kreive (AUC) ir 50 % sumažėjo  $C_{max}$  plazmoje. Tačiau atliekant pagrindinius dauginės mielomos ir mielodisplazinių sindromų registravimo tyrimus, kurių metu buvo nustatytas lenalidomido veiksmingumas ir saugumas, vaistinis preparatas buvo vartojamas neatsižvelgiant į maisto vartojimą. Taigi lenalidomidą galima vartoti kartu su maistu ar be jo.

Populiacijos farmakokinetikos analizės rodo, kad išgerto lenalidomido absorbcijos greitis DM (daugine mieloma), MDS ir MLL sergantiems pacientams yra panašus.

### Pasiskirstymas

*In vitro* ( $^{14}C$ )-lenalidomidas mažai jungėsi su plazmos baltymais, susijungusio su plazmos baltymais vaisto kiekis pacientų, sergančių dauginė mieloma ir sveikų savanorių buvo atitinkamai 23 % ir 29 %.

Sveikiems tiriamiesiems vartojant 25 mg per parą, lenalidomido patenka į spermą (< 0,01 % dozės); praėjus 3 dienoms po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, vaistinio preparato spermoje neaptinkama (žr. 4.4 skyrių).

### Biotransformacija ir eliminacija

*In vitro* atliktų žmogaus metabolizmo tyrimų rezultatai rodo, kad lenalidomidas nėra metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, o tai reiškia, kad lenalidomido skyrimas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais citochromo P450 fermentus, neturėtų sukelti metabolinės vaistinių preparatų sąveikos žmogui. *In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad lenalidomidas neturi slopinančio poveikio CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ar UGT1A1. Todėl, vartojant kartu su šių fermentų substratais, lenalidomidas kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos sukelti neturėtų.

*In vitro* tyrimai rodo, kad lenalidomidas nėra žmogaus krūties vėžiui atsparaus baltymo (angl. *breast cancer resistant protein*, BCRP), su atsparumu daugeliui vaistų susijusio baltymo (angl. *multidrug resistance protein*, MRP) nešiklių MRP1, MRP2 ar MRP3, organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters*, OAT) OAT1 ir OAT3, organinių anijonų nešiklio polipeptido 1B1 (angl. *organic*

*anion transporting polypeptide*, OATP1B1), organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters*, OCT) OCT1 ir OCT2, vaistinių ir toksiškų medžiagų išnešimo (angl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) baltymo MATE1 bei organinių katijonų nešiklių *novel* (angl. *organic cation transporters novel*, OCTN) OCTN1 ir OCTN2 substratas.

*In vitro* tyrimai rodo, kad lenalidomidas neturi slopinamojo poveikio žmogaus tulžies druskų pernašos siurbliui (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ir OCT2.

Didžioji dalis lenalidomido pašalinama per inkstus. Bendras inkstų išskyrimas lyginant su visu klirensu asmenims, kurių inkstų funkcija normali, buvo 90 %, 4 % lenalidomido pašalinama su išmatomis.

Lenalidomidas prastai metabolizuojamas, 82 % nepakitusio lenalidomido dozės pašalinama su šlapimu. Hidroksi-lenalidomidas ir N-acetil-lenalidomidas sudaro atitinkamai 4,59 % ir 1,83 % pašalintos dozės. Lenalidomido inkstų klirensas viršija glomerulų filtracijos greitį, todėl išskyrimas bent jau tam tikru laipsniu vyksta aktyvios sekrecijos būdu.

Vartojant 5–25 mg per parą dozes, sveikiems savanoriams pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 3 valandos, o pacientams, sergantiems dauginė mieloma, mielodisplaziniais sindromais arba mantijos ląstelių limfoma, svyruoja nuo 3 iki 5 valandų.

#### Senyvi pacientai

Specialių klinikinių tyrimų, skirtų lenalidomido farmakokinetikai pagyvenusiems žmonėms įvertinti, neatlikta. Į populiacijos farmakokinetikos analizes buvo įtraukti pacientai nuo 39 iki 85 metų, jos rodo, kad amžius lenalidomido klirensui (ekspozicijai plazmoje) įtakos neturi. Kadangi senyviems pacientams inkstų funkcija dažnai būna susilpnėjusi, dozę parinkti reikia atsargiai, bei stebėti inkstų funkciją.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Lenalidomido farmakokinetika ištirta tiriamiesiems su inkstų funkcijos sutrikimu dėl nepiktybinių būklių. Šiame tyrime inkstų funkcija klasifikuojama naudojant du metodus: matuojant kreatinino klirensą šlapime per 24 valandas ir vertinant kreatinino klirensą pagal Kokrofto-Gaulto (angl. *Cockcroft-Gault*) formulę. Rezultatai rodo, kad mažėjant inkstų funkcijai (< 50 ml/min) bendras lenalidomido klirensas proporcingai mažėja sąlygodamas AUC didėjimą. Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir galutinės stadijos inkstų liga, AUC padidėjo atitinkamai maždaug 2,5, 4 ir 5 kartus, palyginti su tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo normali, ir tiriamųjų, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, grupe. Lenalidomido pusinės eliminacijos laikas pacientams, kurių kreatinino klirensas > 50 ml/min, padidėjo nuo apytiksliai 3,5 valandų iki 9 valandų asmenims, su sutrikusia inkstų funkcija < 50 ml/min. Tačiau inkstų sutrikimas nepakeitė geriamojo lenalidomido rezorbcijos.  $C_{max}$  buvo panašus tarp sveikų asmenų ir pacientų su inkstų funkcijos sutrikimu. Maždaug 30 % vaistinio preparato iš organizmo buvo pašalinta per vieną 4 valandų trukmės hemodializės procedūrą. Rekomenduojamas dozės koregavimas pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu pateiktas 4.2 skyriuje.

#### Sutrikusi kepenų funkcija

Į populiacijos farmakokinetikos analizes buvo įtraukti pacientai, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (N = 16, bendras bilirubinas nuo > 1 iki ≤ 1,5 x VNR arba AST > VNR), kurios rodo, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas lenalidomido klirensui (ekspozicijai plazmoje) įtakos neturi. Duomenų apie vartojimą pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

#### Kiti svarbūs veiksniai

Populiacijos farmakokinetikos analizės rodo, kad kūno svoris (33-135 kg), lytis, rasė ir hematologinės piktybinės ligos tipas (DM, MDS arba MLL) neturi kliniškai reikšmingo poveikio lenalidomido klirensui suaugusių pacientų organizme.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atliktas embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimas su beždžionėmis, kurioms per parą buvo duodama nuo 0,5 mg/kg iki 4 mg/kg lenalidomido. Šio tyrimo duomenimis vaikingoms beždžionių patelėms duodant lenalidomido, veiklioji medžiaga sukėlė jauniklių išorinių apsigimimų, įskaitant išangės nebuvimą ir viršutinių bei apatinių galūnių apsigimimus (lenkta, trumpa, netaisyklingai susiformavusi, netaisyklingai pasukta galūnė ir (arba) išnykusi galūnės dalis, oligodaktilija ir (arba) polidaktilija).

Pavieniams vaisiams taip pat nustatyti įvairūs vidaus organų pokyčiai (dėmėtumas, raudoni židiniai įvairiuose organuose, nedidelė bespalvė masė virš atrioventrikulinio vožtuvo, maža tulžies pūslė, netaisyklingai susiformavusi diafragma).

Lenalidomidas gali sukelti ūminį toksinį poveikį, mažiausios mirtinos dozės po geriamo vaisto skyrimo graužikams buvo > 2000 mg/kg/parą. Pakartotinas geriamo vaisto skyrimas po 75, 150 ir 300 mg/kg/parą dozėmis žiurkėms iki 26 savaičių sukėlė grįžtamą nuo gydymo priklausantį mineralizacijos padidėjimą inkstų geldelėse visų trijų dozių grupėse – šis polinkis buvo būdingesnis patelėms. Maksimali nestebėtų pašalinių poveikių dozė (MNPPD, *angl. NOAEL*) buvo mažesnė nei 75 mg/kg/parą ir yra apytikriai 25 kartus didesnė nei kasdienė žmogui skiriama dozė, remiantis AUC ekspozicija. Kartotinas geriamo vaisto skyrimas 4 ir 6 mg/kg/parą dozėmis beždžionėms iki 20 savaičių sukėlė mirtingumą ir reikšmingą toksinį poveikį (didelį svorio netekimą, raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą, daugelio organų kraujosruvas, virškinimo trakto uždegimą, limfinio audinio ir kaulų čiulpų atrofiją). Kartotinas geriamo vaisto skyrimas beždžionėms po 1 ir 2 mg/kg/parą, tokią dozę skiriant iki 1 metų, sukėlė grįžtamus pokyčius kaulų čiulpų ląstelėms, nedaug sumažino mieloidinių ląstelių / eritroidinių ląstelių santykį bei užkrūčio liaukos atrofiją. Nedidelis baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas buvo stebėtas vartojant 1 mg/kg/parą dozę, kuri, remiantis AUC palyginimais, apytikriai atitinka dozę žmogui.

*In vitro* (bakterijų mutacija, žmogaus limfocitų, pelių limfoma, Sirijos žiurkėno embriono (*angl. Syrian Hamster Embryo*) ląstelių transformacija) ir *in vivo* (žiurkių mikrobranduoliai) mutageniškumo tyrimai neatskleidė jokių su vaistu susijusių poveikių nei genų, nei chromosomų lygmenyje. Karcinogeniškumo tyrimai su lenalidomidu atlikti nebuvo.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimai buvo prieš tai atlikti su triušiais. Šiuose tyrimuose triušiams buvo sugirdyta 3, 10 ir 20 mg/kg/parą dozė. Vidurinės plaučių skilties nebuvimas buvo stebėtas priklausomai nuo dozės esant 10 ir 20 mg/kg/parą dozei, inkstų vietos pakitimai buvo stebėti esant 20 mg/kg/parą dozei. Nors tai buvo stebima esant dozėms, toksinėms vaikingoms patelėms, tai gali būti priskiriama tiesioginiam poveikiui. Be to, skiriant 10 ir 20 mg/kg/parą dozę buvo stebėti vaisiaus minkštųjų audinių ir skeleto pakitimai.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmelozės natrio druska

Magnio stearatas



#### Kapsulės apvalkalas

Revlimid 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

#### Užrašo rašalas

Šelakas

Propilenglikolis

Juodasis geležies oksidas (E172)

Kalio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Polivinilchlorido (PVC) / polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po 7 kietąsias kapsules.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/10 mg/15 mg kietosios kapsulės

Pakuotėje yra 7 arba 21 kapsulė. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Revlimid 7,5 mg/ 20 mg/25 mg kietosios kapsulės

Pakuotėje yra 21 kapsulė.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti. Jei lenalidomido miltelių pateko ant odos, reikia nedelsiant gerai nuplauti odą vandeniu su muilu. Jei lenalidomido miltelių pateko ant gleivinių, juos reikia gerai nuplauti vandeniu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia grąžinti vaistininkui saugiai tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg kietosios kapsulės

EU/1/07/391/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2007 m. birželio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. vasario 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Jungtinė Karalystė

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresai.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

1. Registruotojas turi suderinti kontroliuojamos platinimo sistemos elementus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir turi įdiegti tokią programą šalyje, kuri užtikrintų, kad:
  - Prieš vaisto patekimą į rinką visi gydytojai, kurie galės skirti Revlimid, ir visi vaistininkai, kurie išduos Revlimid, gaus tiesioginį kreipimąsi į sveikatos priežiūros specialistus, kaip nurodyta toliau.

- Prieš vaistinio preparato skyrimą (ir arba jei reikia, suderinus su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis, prieš išdavimą) visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės skirti (ar išduoti) Revlimid, gaus informacijos gydytojui pakuotę, kurioje yra:
    - Mokomasis sveikatos priežiūros specialisto rinkinys
    - Mokomosios brošiūros pacientams
    - Paciento kortelės
    - Preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis bei ženklėnimas
2. Registruotojas turi įgyvendinti Neštumo prevencijos programą (NPP) kiekvienoje šalyje narėje. NPP elementai kiekvienoje šalyje narėje turi būti suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir turi būti įgyvendinti prieš pateikiant preparatą į rinką.
  3. Registruotojas turi suderinti tiesioginio kreipimosi į sveikatos priežiūros specialistus galutinį tekstą ir informacijos gydytojui pakuotės turinį su kiekvienos šalies narės nacionaline kompetentinga institucija ir užtikrinti, kad medžiagoje būtų pagrindiniai elementai, aprašyti toliau.
  4. Registruotojas turi suderinti paciento kortelės sistemos įgyvendinimą kiekvienoje šalyje narėje.
  5. Be to, prieš pateikdamas vaistą į rinką, registruotojas turi su kiekviena šalimi narė suderinti:
    - Informaciją apie MDS poregistracinio vaistinio preparato saugumo tyrimo įgyvendinimą (angl. *MDS post authorization safety study, MDS PASS*)

### **Pagrindiniai elementai, kurie privalo būti**

#### **Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus**

Tiesioginis kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistus prieš vaisto pateikimą į rinką susidės iš dviejų dalių:

- Pagrindinis tekstas, suderintas su Žmonėms skirtų vaistų komitetu (CHMP).
- Nacionaliniai specifiniai reikalavimai, suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis dėl:
  - Preparato platinimo
  - Užtikrinimo, kad prieš Revlimid išdavimą buvo panaudotos visos atitinkamos priemonės

#### **Mokomasis sveikatos priežiūros specialisto rinkinys**

Mokomajame sveikatos priežiūros specialisto rinkinyje bus šie elementai:

- Trumpas lenalidomido aprašymas ir jo patvirtinta indikacija
- Dozavimas
- Didžiausia skyrimo trukmė
  - 4 savaitės vaisingoms moterims
  - 12 savaičių nevaisingiems (-oms) vyrams ir moterims
- Poreikis vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme dėl lenalidomido teratogeninio poveikio gyvūnams ir tikėtino teratogeninio lenalidomido poveikio žmonėms, įskaitant tyrimo CC-5013-TOX-004 rezultatų santrauką
- Sveikatos priežiūros specialisto įsipareigojimai, susiję su Revlimid paskyrimu
  - Poreikis teikti išsamius patarimus ir konsultacijas pacientams
  - Pacientai turi sugebėti laikytis Revlimid saugaus vartojimo reikalavimų
  - Poreikis duoti pacientams atitinkamą paciento mokomąją brošiūrą ir paciento kortelę
- Saugumo patarimai, galiojantys visiems pacientams
  - Nebereikalingo vaisto sunaikinimas
  - Vietiniai šaliai specifiški veiksmai, reikalingi skiriamo Revlimid išdavimui suderinti
  - Naviko paūmėjimo reakcijos rizikos MLL sergantiems pacientams apibūdinimas

- Progresavimo į ŪML rizikos MDS sergantiems pacientams aprašymas, įskaitant klinikinių tyrimų metu nustatytą dažnį.
- APPN rizikos apibrėžimas.
- NPP apibrėžimas ir pacientų suskirstymas pagal lytį ir vaisingumą
  - NPP įdiegimo algoritmas
  - Vaisingos moters apibrėžimas ir veiksmai, kurių gydytojas turi imtis, jei abejoja
- Saugumo patarimai vaisingoms moterims
  - Poreikis vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme
  - NPP apibrėžimas
  - Tinkamos kontracepcijos poreikis (net jei moteriai yra amenorėja) ir tinkamos kontracepcijos apibrėžimas
  - Nėštumo nustatymo tyrimų režimas
    - Patarimas dėl tinkamų testų
    - Prieš gydymo pradžią
    - Gydymo metu, remiantis kontracepcijos metodu
    - Gydymui pasibaigus
  - Poreikis nutraukti Revlimid iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo
  - Poreikis pranešti gydančiam gydytojui iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo
- Saugumo patarimai vyrams
  - Poreikis vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme
  - Poreikis naudoti prezervatyvus, jei seksualinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nevartojanti veiksmingos kontracepcijos (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
    - Gydymo Revlimid metu
    - Savaitę po paskutinės dozės.
  - Jei jo partnerė pastoja, kol jis vartoja Revlimid arba praėjus nedaug laiko nuo Revlimid vartojimo nutraukimo, jis nedelsiant turi pranešti savo gydančiam gydytojui
- Reikalavimai nėštumo atveju
  - Nurodymas nutraukti Revlimid vartojimą iš karto tik atsiradus įtarimui dėl vaisingos moters nėštumo
  - Poreikis kreiptis teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijos ir kad jis įvertintų situaciją ir patartų
  - Vietiniai kontaktiniai duomenys pranešimui apie bet koki įtariamą nėštumą
  - Pranešimo apie nėštumą forma
- Kontrolinis sąrašas gydytojui, kuris užtikrins, kad pacientai bus atitinkamai konsultuojami dėl gydymo, kontracepcijos metodų ir nėštumo prevencijos, priklausomai nuo jų lyties ir vaisingumo būklės
- Informacija apie MDS PASS, pabrėžianti, kad prieš skirdami Revlimid sveikatos priežiūros specialistai turi įtraukti MDS sergančius pacientus į PASS
- Pranešimo apie nepageidaujamą reakciją formos

### **Mokomosios brošiūros pacientams**

Mokomosios brošiūros pacientams turi būti 3 tipų:

- Brošiūra vaisingoms moterims
- Brošiūra nevaisingoms moterims
- Brošiūra vyrams

Visose brošiūrose pacientams turi būti šie elementai:

- Kad lenalidomidas yra teratogeniškas gyvūnams ir galimai sukelia teratogeninį poveikį žmonėms
- Paciento kortelės apibrėžimas ir jos svarba
- Nebereikalingų vaistų sunaikinimas
- Lenalidomido ruošimo rekomendacijos pacientams, globėjams ir šeimos nariams
- Nacionaliniai ar kiti veiksmai, reikalingi skiriamo Revlimid išdavimui suderinti
- Kad pacientas negali duoti Revlimid jokiai kitam asmeniui

- Kad pacientas negali būti kraujo donoru
- Kad pacientas turi pranešti savo gydytojui apie bet koki nepageidaujamą reiškinį
- Kad vykdomas tyrimas, siekiant surinkti informaciją apie vaistinio preparato saugumą ir stebėti tinkamą jo vartojimą, ir kad prieš pradėdant gydymą Revlimid reikia įtraukti į tyrimą MDS sergančius pacientus

Ši informacija taip pat turi būti pateikiama atitinkamoje brošiūroje:

#### Brošiūra vaisingoms moterims

- Poreikis vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme
- NPP apibrėžimas
- Tinkamos kontracepcijos poreikis ir tinkamos kontracepcijos apibrėžimas
- Nėštumo nustatymo tyrimų režimas
  - Prieš gydymo pradžią
  - Gydymo metu kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija
  - Po gydymo pabaigos
- Poreikis nutraukti Revlimid iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo
- Poreikis pranešti gydančiam gydytojui iš karto tik atsiradus įtarimui dėl nėštumo

#### Brošiūra vyrams

- Poreikis vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme
- Poreikis naudoti prezervatyvus, jei seksualinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris, nevartojanti veiksmingos kontracepcijos (net jei vyrui buvo atlikta vazektomija)
  - Gydymo Revlimid metu
  - Savaitę po paskutinės dozės
- Kad jei jo partnerė pastoja, jis turi nedelsiant pranešti savo gydančiam gydytojui

#### Paciento kortelė

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- Patvirtinimas, kad tinkamas konsultavimas buvo įvykdytas
- Vaisingumo būklės patvirtinimas
- Nėštumo testų datos ir rezultatai
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervenciniai poregistraciniai saugumo tyrimai, kuriuose dalyvauja lenalidomidu gydomi mielodisplaziniai sindromais (MDS) sergantys pacientai, siekiant surinkti duomenis apie lenalidomido saugumą MDS sergantiems pacientams ir stebėti vartojimą ne pagal indikaciją ( <i>off-label use</i> ) (CC-5013-MDS-010 ir CC-5013-MDS-012).	Kasmet atnaujinama saugumo informacija su PASP  Galutinė tyrimo rezultatų ataskaita: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CC-5013-MDS-010, 2022 m. gruodžio 31 d.</li> <li>• CC-5013-MDS-012, 2023 m. III ketv.</li> </ul>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas, kuriame dalyvauja naujai diagnozuota daugine mieloma (NDDM) sergantys ir lenalidomidu gydomi pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, siekiant surinkti duomenis apie lenalidomido saugumą NDDM sergantiems pacientams.	Kasmet atnaujinama saugumo informacija su PASP  Galutinė tyrimo rezultatų ataskaita: 2025 m. gruodžio 1 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 2,5 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 kietosios kapsulės  
21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/007 7 kietosios kapsulės  
EU/1/07/391/005 21 kietoji kapsulė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 kietosios kapsulės  
21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/008 7 kietosios kapsulės  
EU/1/07/391/001 21 kietoji kapsulė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 7,5 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 7,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 10 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 kietosios kapsulės  
21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/010 7 kietosios kapsulės  
EU/1/07/391/002 21 kietoji kapsulė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 10 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 15 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

7 kietosios kapsulės  
21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/011 7 kietosios kapsulės  
EU/1/07/391/003 21 kietoji kapsulė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 15 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 20 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 20 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 25 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 25 mg lenalidomido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

21 kietoji kapsulė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Sunkių apsigimimų rizika. Negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu.  
Turite laikytis Revlimid Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Grąžinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/391/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Revlimid 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Revlimid 25 mg kietosios kapsulės  
lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Celgene Europe BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 5 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 10 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 15 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 20 mg kietosios kapsulės**  
**Revlimid 25 mg kietosios kapsulės**

Lenalidomidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- **Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).**
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Revlimid ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Revlimid
3. Kaip vartoti Revlimid
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Revlimid
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Revlimid ir kam jis vartojamas

#### Kas yra Revlimid

Revlimid sudėtyje yra veikliosios medžiagos lenalidomido. Šis vaistas priklauso vaistų, kurie veikia imuninės sistemos darbą, grupei.

#### Kam Revlimid vartojamas

Revlimid vartojamas suaugusiesiems, sergantiems:

1. Daugine mieloma
2. Mielodisplaziniais sindromais (MDS)
3. Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

#### Dauginė mieloma

Dauginė mieloma yra tam tikro tipo vėžys, veikiantis tam tikros rūšies baltąsias kraujo ląsteles (vadinamas plazminėmis ląstelėmis). Šios ląstelės kaupiasi kaulų čiulpuose ir nekontroliuojamai dauginasi. Tai gali pažeisti kaulus ir inkstus.

Paprastai dauginės mielomos išgydyti negalima. Tačiau gydymas gali labai susilpninti arba kuriam laikui pašalinti ligos požymius ir simptomus. Tai vadinama „atsaku“.

Naujai diagnozuota dauginė mieloma – pacientai, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpu transplantacija  
Palaikomasis gydymas tik Revlimid taikomas kai paciento būklė pakankamai atsistato po kaulų čiulpu transplantacijos.



### Naujai diagnozuota dauginė mieloma – pacientai, kuriems negalima atlikti kaulų čiulpu transplantacijos

Revlimid vartojamas kartu su kitais vaistais:

- vaistu nuo uždegimo, vadinamu deksametazonu;
- chemoterapijos vaistu, vadinamu melfalanu, ir
- imunosupresiniu vaistu, vadinamu prednizonu.

Šiuos vaistus vartosite gydymo pradžioje, po to vartosite vien Revlimid.

Jei Jums yra 75 metai arba daugiau arba Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkūs inkstų sutrikimai, prieš pradėdamas gydymą gydytojas atidžiai Jus ištirs.

### Dauginė mieloma – pacientai, kuriems prieš tai buvo taikomas gydymas

Revlimid vartojamas kartu su vaistu nuo uždegimo, vadinamu deksametazonu.

Revlimid gali pristabdyti dauginės mielomos požymių ir simptomų sunkėjimą. Taip pat nustatyta, kad vartojant Revlimid pailgėja laikas iki dauginės mielomos atsinaujinimo po gydymo.

### **Mielodisplaziniai sindromai**

MDS yra grupė įvairių kraujo ir kaulų čiulpu ligų. Kraujo ląstelės tampa nenormaliomis ir neveikia tinkamai. Pacientams gali pasireikšti įvairūs požymiai ir simptomai, tarp jų mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kraujo perpylimo (transfuzijos) būtinybė ir infekcijos rizika.

Revlimid vartojamas vienas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuoti MDS, gydymui, kai tinka visi iš toliau pateiktų punktų:

- Jums reikia reguliariai perpilti kraują raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimui („nuo transfuzijos priklausomai anemijai“) gydyti;
- Jums nustatyta kaulų čiulpu ląstelių anomalija, vadinama „izoliuota 5q delecijos citogenetinė anomalija“. Tai reiškia, kad Jūsų organizme gaminama nepakankamai sveikų kraujo ląstelių;
- prieš tai taikyti kiti gydymo būdai nėra tinkami arba pakankamai veiksmingi.

Revlimid gali padidinti organizmo gaminamų sveikų raudonųjų kraujo ląstelių skaičių, mažindamas nenormalių ląstelių skaičių:

- tai gali sumažinti reikalingų kraujo perpylimų skaičių. Gali būti, kad kraujo perpilti nereikės.

### **Mantijos ląstelių limfoma**

MLL yra imuninės sistemos dalis (limfinio audinio) vėžys. Jis paveikia baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas B limfocitais arba B ląstelėmis. MLL yra liga, kuria sergant B ląstelės nekontroliuojamai dauginasi ir kaupiasi limfiniame audinyje, kaulų čiulpuose ir kraujyje.

Revlimid vartojamas vienas suaugusių pacientų, kurie anksčiau gydyti kitais vaistais, gydymui.

### **Kaip veikia Revlimid**

Revlimid veikia organizmo imuninę sistemą ir tiesiogiai kovoja su vėžiu. Vaistas veikia įvairiai:

- slopindamas auglio ląstelių vystymąsi;
- stabdydamas kraujagyslių augimą auglyje;
- skatindamas tam tikras imuninės sistemos ląsteles kovoti su vėžio ląstelėmis.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Revlimid**

### **Revlimid vartoti negalima:**

- jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, **nes Revlimid gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui** (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija – informacija moterims ir vyrams“);

- jeigu galite pastoti, nebent Jūs imsitės visų būtinų apsaugos nuo nėštumo priemonių (žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija – informacija moterims ir vyrams“). Jei galite pastoti, Jūsų gydytojas kiekvieną kartą, išrašydamas vaistą, įrašys, kad laikomasi visų būtinų priemonių, ir Jums bus pateikiamas šis patvirtinimas;
- jeigu yra alergija lenalidomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su savo gydytoju.

Jei kurios nors iš šių sąlygų tinka Jums, Revlimid nevartokite. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Revlimid, jeigu:**

- anksčiau Jums buvo susidarę kraujo krešulių – gydymo metu Jums yra padidėjusi kraujo krešulių susidarymo venose ir arterijose rizika;
- yra bet kokių infekcijos požymių, tokių kaip kosulys ar karščiavimas;
- sergate arba kada nors sirgote virusine infekcija, ypač hepatito B infekcija, vėjaraupiais, ŽIV. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju. Gydymas Revlimid gali sukelti pakartotinį viruso suaktyvėjimą virusą nešiojantiems pacientams, dėl to gali atsinaujinti infekcija. Gydytojas turi patikrinti, ar esate sirgę hepatito B infekcija;
- yra inkstų sutrikimų – gydytojas gali Jums koreguoti Revlimid dozę;
- yra buvęs širdies priepuolis, kraujo krešulys arba jeigu rūkote, yra aukštas kraujospūdis arba didelis cholesterolio kiekis;
- vartojant talidomidą (kitą vaistą, vartojamą dauginei mielomai gydyti) buvo pasireiškusi alerginė reakcija, pvz., išbėrimas, niežėjimas, patinimas, svaigulys ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- praeityje jums pasireiškė keli iš šių simptomų: veido bėrimas arba didelis bėrimas, odos paraudimas, didelis karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, limfmazgių padidėjimas (sunkios odos reakcijos, vadinamos vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (VRESS) požymiai), taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei kurios nors iš šių sąlygų tinka Jums, pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdant gydymą.

Jeigu sergate MDS, galite būti labiau linkę susirgti daugiau progresavusia liga, vadinama ūmine mieloidine leukemija (ŪML). Be to, nežinoma, kaip Revlimid vartojimas keičia susirgimo tikimybę. Todėl gydytojas atliks tyrimus, skirtus patikrinti, ar yra požymių, leidžiančių tiksliau pasakyti, ar yra tikimybė, kad gydymo Revlimid metu susirgsite ŪML.

### **Tyrimai ir patikros**

Prieš gydymą ir gydymo Revlimid metu Jums reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, nes Revlimid gali sukelti kraujo ląstelių, padedančių kovoti su infekcija (baltųjų kraujo ląstelių) ir padedančių kraujui krešėti (trombocitų), sumažėjimą. Jūsų gydytojas paprašys atlikti kraujo tyrimą:

- prieš gydymą,
- vieną kartą per savaitę pirmąsias 8 gydymo savaites,
- po to –mažiausiai vieną kartą per mėnesį.

### **Pacientams, sergantiems MLL ir vartojantiems Revlimid**

Jūsų gydytojas paprašys atlikti kraujo tyrimą:

- prieš gydymą,
- vieną kartą per savaitę pirmąsias 8 gydymo savaites (2 ciklai),
- po to kas 2 savaites 3-iojo ir 4-ojo ciklą metu (daugiau informacijos žr. 3 skyriuje „Gydymo ciklas“),
- po to – kiekvieno ciklo pradžioje ir
- mažiausiai vieną kartą per mėnesį.

Gydytojas gali patikrinti, ar didelis bendras navikų kiekis Jūsų visame organizme, įskaitant ir kaulų čiulpus. Tai gali sukelti būklę, kai navikai suyra ir kraujyje atsiranda neįprasta cheminių medžiagų koncentracija, galinti sukelti inkstų nepakankamumą (ši būklė vadinama naviko lizės (irimo) sindromu).

Gydytojas gali patikrinti, ar nėra odos pakitimų, pvz., raudonų dėmių ar bėrimo.

Remdamasis kraujo tyrimo rezultatais bei Jūsų bendra būkle, Jūsų gydytojas gali koreguoti Revlimid dozę arba nutraukti gydymą. Jeigu Jums liga buvo naujai diagnozuota, gydytojas taip pat gali įvertinti Jūsų gydymą, atsižvelgdamas į amžių ir kitas jau esamas būkles.

### **Kraujo davimas**

Gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo Jūs negalite būti kraujo donoru.

### **Vaikams ir paaugliams**

Revlimid nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

### **Senyvi žmonės ir žmonės, kurių inkstų funkcija sutrikusi**

Jeigu Jums yra 75 metai arba daugiau arba Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, prieš pradėdamas gydymą gydytojas atidžiai Jus ištirs.

### **Kiti vaistai ir Revlimid**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Taip yra dėl to, kad Revlimid gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Revlimid veikimui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba slaugytojui, jeigu vartojate bent vieną iš šių vaistų:

- kai kurie vaistai, vartojami nėštumui išvengti, pvz., geriamieji kontraceptikai, nes jie gali nebeveikti;
- kai kurie vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti, pvz., digoksinas;
- kai kurie vaistai, vartojami kraujui skystinti, pvz., varfarinas.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija – informacija moterims ir vyrams**

#### **Nėštumas**

##### Moterims, vartojančioms Revlimid

- Jei esate nėščia, Revlimid Jums vartoti negalima, kadangi gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui.
- Vartodama Revlimid Jūs privalote išvengti nėštumo. Taigi, jei esate vaisinga moteris, Jūs turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus (žr. toliau „Kontracepcija“).
- Jei vartodama Revlimid pastojote, privalote nedelsiant nutraukti gydymą ir informuoti apie tai gydytoją.

##### Vyrams, vartojantiems Revlimid

- Jei Jūsų partnerė gydymo Revlimid metu pastos, Jūs turite nedelsiant informuoti gydytoją. Rekomenduojama, kad ir Jūsų partnerė kreiptųsi į gydytojus.
- Taip pat turite naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus (žr. toliau „Kontracepcija“).

#### **Žindymas**

Vartojant Revlimid negalima žindyti, kadangi nežinoma, ar Revlimid išsiskiria į moters pieną.

#### **Kontracepcija**

##### Moterims, vartojančioms Revlimid

Prieš pradėdama gydymą pasiklauskite gydytojo, ar Jūs galite pastoti, net jei Jūs galvojate, kad tai yra neįmanoma.

Jei Jūs galite pastoti

- turėsite atlikti nėštumo testą Jūsų gydytojo prižiūrima (prieš kiekvieną gydymą, kas 4 savaites gydymo metu ir 4 savaites po gydymo pabaigos), nebent yra patvirtinta, kad Jūsų kiaušintakiai buvo perišti ir blokuoti, kad kiaušinėliai nepasiektų gimdos (kiaušintakių sterilizacija),

IR

- turite naudoti veiksmingą kontracepciją 4 savaites prieš gydymą, gydymo metu ir 4 savaites po gydymo pabaigos. Jūsų gydytojas Jums pasiūlys tinkamą kontracepcijos metodą.

#### Vyrams, vartojantiems Revlimid

Revlimid patenka į spermą. Jei Jūsų partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nenaudoja veiksmingos kontracepcijos, turite naudotis prezervatyvais gydymo metu ir 1 savaitę po gydymo nutraukimo, net jei Jums atlikta vazektomija.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima, jei pavartojus Revlimid Jums svaigsta galva, jaučiatės pavargę, mieguisti, apsvaigę (*vertigo*) ar neryškiai matote.

#### **Revlimid sudėtyje yra laktozės**

Revlimid sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **3. Kaip vartoti Revlimid**

Revlimid Jums turi skirti sveikatos priežiūros specialistai, turintys dauginės mielomos, MDS arba MLL gydymo patirties.

- Pacientams, kurių negalima gydyti kaulų čiulpų transplantacija ir kurie anksčiau gavo kitokį gydymą, dauginei mielomai gydyti Revlimid yra vartojamas kartu su kitais vaistais (žr. 1 skyrių „Kas yra Revlimid ir kam jis vartojamas“).
- Daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija, arba pacientams, sergantiems MDS arba MLL, gydyti Revlimid vartojamas vienas.

Revlimid visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu vartojate Revlimid kartu su kitais vaistais, turite perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius dėl išsamesnės informacijos apie jų vartojimą ir poveikį.

#### **Gydymo ciklas**

Revlimid vartojamas tam tikromis dienomis 4 savaites (28 dienas).

- Kiekvienas 28 dienų laikotarpis vadinamas „gydymo ciklu“.
- Priklausomai nuo ciklo dienos, vartosite vieną arba kelis vaistus. Tačiau kai kuriomis dienomis nevartosite nė vieno vaisto.
- Pabaigę kiekvieną 28 dienų ciklą, per kitas 28 dienas turite pradėti naują „ciklą“.

#### **Kiek Revlimid reikia vartoti**

Prieš pradėdami gydymą, gydytojas Jums pasakys:

- kiek Revlimid reikia vartoti;
- kiek kitų vaistų reikia (jei reikia) vartoti kartu su Revlimid;
- kuriomis gydymo ciklo dienomis reikia vartoti kiekvieną vaistą.

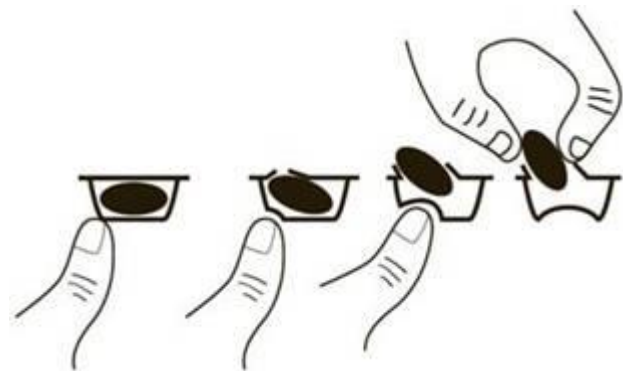
#### **Kaip ir kada išgerti Revlimid**

- Nurykite kapsules nepažeistas, geriausia užsigerdami vandeniu.
- Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti. Jei iš perlaužtos Revlimid kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- Kapsulės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.
- Revlimid kapsules turite vartoti nustatytais dienomis apytikriai tuo pačiu laiku.

### **Kaip vartoti šį vaistą**

Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės:

- spauskite tik vieną kapsulės galą, kad išstumtumėte ją pro foliją;
- nespauskite kapsulės per vidurį, nes kapsulė gali lūžti.



### **Gydymo Revlimid trukmė**

Revlimid yra vartojamas gydymo ciklais, kiekvienas ciklas trunka 28 dienas (žr. anksčiau „Gydymo ciklas“). Jūs turite tęsti gydymo ciklus, kol Jūsų gydytojas lieps Jums nutraukti gydymą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Revlimid dozę?**

Pavartojus didesnę nei Jums buvo skirta Revlimid dozę, nedelsiant informuokite apie tai gydytoją.

### **Pamiršus pavartoti Revlimid**

Pamiršus pavartoti Revlimid įprastu laiku ir

- praėjus mažiau kaip 12 valandų nuo praleistos dozės – nedelsiant išgerkite kapsulę.
- praėjus daugiau kaip 12 valandų po praleistos dozės – negerkite praleistos dozės. Kitą dieną įprastu metu išgerkite kitą kapsulę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Revlimid, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis, galintis pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių (labai dažnas)**

Revlimid gali sumažinti su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių ir krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių (trombocitų) skaičių kraujyje; tai gali sukelti kraujavimo sutrikimų, pvz., kraujavimą iš nosies ir kraujosruvų susidarymą. Be to, Revlimid gali sukelti kraujo krešulių susidarymą venose (trombozę).

### **Pasireiškus toliau išvardintiems simptomams Jūs privalote nedelsiant informuoti gydytoją:**

- Karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės uždegimas, kosulys, burnos išopėjimas ar bet kokie kiti infekcijos simptomai (taip pat kraujotakoje (sepsis)),
- Kraujavimas ar kraujosruva nesusižeidus,
- Skausmas krūtinėje ar kojoje,
- Dusulys.

### **Kitas šalutinis poveikis**

Svarbu paminėti, kad nedaugeliui pacientų gali pasireikšti kitų tipų vėžys ir gydant Revlimid ši rizika gali padidėti, todėl skirdamas Jums Revlimid gydytojas turi atidžiai įvertinti gydymo naudą ir riziką.

**Labai dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio gali pasireikšti anemija, sąlygojanti nuovargį ir silpnumą;
- Vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, paraudusi oda, bėrimas, vėmimas, mėšlungis, raumenų skausmai, kaulų skausmai, sąnarių skausmai, nuovargis, generalizuotas tinimas, įskaitant rankų ir kojų tinimą;
- Karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai, įskaitant karščiavimą, raumenų skausmus, galvos skausmą, ausų skausmus ir šaltkrėtį;
- Nutirpimas, dilgsėjimas ar deginimo pojūtis odoje, skausmas rankose ir pėdose, svaigulys, drebulys, pakitęs skonio jautimas;
- Krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulį, nugarą ar pilvą, prakaitavimas ir dusinimas, pykinimas ar vėmimas. Tai gali būti širdies priepuolio (miokardo infarkto) simptomai;
- Apetito stoka;
- Mažas kalio kiekis kraujyje;
- Kojų skausmas (tai gali būti trombozės simptomai), skausmas krūtinėje ar dusulys (tai gali būti kraujo krešulių atsiradimo plaučiuose simptomas, vadinamas plaučių embolija);
- Visų tipų infekcija;
- Plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija, dusulys;
- Neryškus regėjimas;
- Akies drumstis (katarakta);
- Inkstų sutrikimai;
- Baltymo kiekio kraujyje pokyčiai, galintys sukelti arterijų patinimą (vaskulitą);
- Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (cukrinis diabetas);
- Galvos skausmas;
- Odos sausumas;
- Skrandžio skausmas;
- Pakitusi nuotaika, sutrikęs miegas.

**Dažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Aplink nosį esančių sinusų infekcija;
- Kraujavimas iš dantenų, skrandžio ar žarnyno;
- Padidėjęs skausmas, naviko dydis, paraudimas aplink naviką;
- Padidėjęs kraujospūdis arba kraujospūdžio kritimas, lėtas, dažnas ar nereguliarus širdies plakimas;
- Patamsėjusi oda;
- Odos bėrimai, odos įtrūkimai, odos lupimasis ar nuėjimas sluoksniais;
- Dilgėlinė, niežulys, padidėjęs prakaitavimas, dehidratacija (skysčių netekimas);
- Žaizdota burna, burnos uždegimas, burnos džiūvimas, pasunkėjęs rijimas;
- Rėmuo;
- Žymus šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas (tai gali būti inkstų funkcijos nepakankamumo simptomai), kraujas šlapime;
- Dusulys, ypač gulint (tai gali būti širdies nepakankamumo simptomai);
- Pasunkėjusi erekcija;
- Insultas, alpimas;
- Raumenų silpnumas;
- Sąnarių tinimas;
- Skydliaukės hormono kiekio pakitimai kraujyje, mažas kalcio, fosfatų arba magnio kiekis kraujyje;
- Depresija;
- Kurtumas;
- Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- Sutrikusi pusiausvyrą, judėjimo sunkumas;
- Spengimas ausyse;
- Geležies perteklius organizme;
- Troškulys;
- Sumišimas;

- Dantų skausmas;
- Svorio netekimas.

**Nedažnas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Kraujavimas kaukolės viduje;
- Kraujotakos sutrikimas;
- Aklumas;
- Lytinio potraukio (libido) sumažėjimas;
- Padidėjęs šlapimo kiekis su kaulų skausmu ir silpnumu, kurie gali būti inkstų sutrikimo (Fanconi sindromo) simptomai;
- Skrandžio skausmas, vidurių pūtimas ar viduriavimas, kurie gali būti storosios žarnos uždegimo (vadinamo kolitu ar tiflitu) simptomai;
- Gausesnis arba žymiai mažesnis nei paprastai šlapimo kiekio išsiskyrimas, kuris gali būti tam tikro inkstų veiklos sutrikimo (vadinamo inkstų kanalėlių nekroze) simptomas;
- Odos spalvos pakitimai, jautrumas saulės šviesai;
- Tam tikri odos navikų tipai;
- Dilgėlinė, išbėrimas, akių, burnos ar veido patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba niežulys, kurie gali būti alerginės reakcijos simptomai.

**Retas** šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- sunki alerginė reakcija, kuri gali prasidėti kaip bėrimas vienoje srityje, bet gali kartu su plačiu odos lupimusi išplisti po visą kūną (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė);
- naviko irimo sindromas – metabolizmo komplikacijos, kurios gali pasireikšti vėžio gydymo metu ir kartais net netaikant gydymo. Šias komplikacijas sukelia žūstančių vėžio ląstelių irimo produktai. Gali pasireikšti šios komplikacijos: kraujo cheminės sudėties pakitimai, kalio, fosforo, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas ir kalcio kiekio sumažėjimas, sukeliantys inkstų veiklos, širdies plakimo pakitimų, traukulius ir kartais mirtį.

**Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- staigus arba lengvas, bet sunkėjantis, skausmas viršutinėje pilvo dalyje ir (arba) nugaroje, išliekantis kelias dienas, kurį gali lydėti pykinimas, vėmimas, karščiavimas ir padažnėjęs pulsas. Šiuos simptomus gali sukelti kasos uždegimas;
- švokštimas, dusulys arba sausas kosulys; tai gali būti simptomai, sukelti audinių uždegimo plaučiuose;
- geltona odos, gleivinės arba akių pigmentacija (gelta), blyškios išmatos, tamsus šlapimas, odos niežėjimas, išbėrimas, pilvo skausmas arba patinimas; tai gali būti kepenų pažeidimo (kepenų sutrikimo) simptomai;
- Nustatyti reti raumenų skaidulų irimo (raumenų skausmo, silpnumo ar patinimo) (rabdomiolizės) atvejai, kurie gali sukelti inkstų sutrikimus, kai kurie iš jų nustatyti vartojant Revlimid kartu su statinu (cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais);
- Odą veikianti būklė, kurią sukelia smulkiųjų kraujagyslių uždegimas, kurią lydi sąnarių skausmas ir karščiavimas (leukocitoklastinis vaskulitas);
- Skrandžio arba žarnyno sienelės prakiurimas, kuris gali sukelti labai sunkią infekciją. Pasakykite savo gydytojui, jei Jums smarkiai skauda pilvą, karščiuojate, Jus pykina, vemiate, išmatose yra kraujo arba pasikeitė įprastinė Jūsų žarnyno veikla.
- Virusinės infekcijos, įskaitant juostinę pūslelinę (virusinę ligą, kuri sukelia skausmingą odos išbėrimą su pūslėmis) ir hepatito B infekcijos atsinaujinimas (galintis sukelti odos ir akių pageltimą, tamsiai rudą šlapimo spalvą, dešinės pusės pilvo skausmą, karščiavimą ir pykinimo pojūtį ar vėmimą).
- Išplitęs bėrimas, didelė kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, neįprasti kraujo tyrimų rezultatai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir poveikis kitiems susijusiems kūno organams (vaisto reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinama VRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu). Lenalidomido vartojimą nutraukite, jei pasireiškia šių simptomų, kreipkitės į gydytoją arba nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos. Taip pat žr. 2 skyrių.

- Solidinio organo (pvz., inkstų, širdies) transplantanto atmetimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Revlimid**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP/Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Pastebėjus pakuotės pažeidimą ar matomus sugadinimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Gražinkite nesuvartotus vaistus vaistininkui. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Revlimid sudėtis**

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 2,5 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės viduje: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132) ir geltonasis geležies oksidas (E172)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 5 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės viduje: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 7,5 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės viduje: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 10 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg lenalidomido
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės viduje: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas



- kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132) ir geltonasis geležies oksidas (E172)
- užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 15 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės turinys: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171) ir indigokarminas (E132)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 20 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės turinys: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132) ir geltonasis geležies oksidas (E172)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Revlimid 25 mg kietosios kapsulės:

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 25 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - kapsulės turinys: bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių), mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
  - kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171)
  - užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

### **Revlimid išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Revlimid 2,5 mg kietosios kapsulės yra melsvai žalios / baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 2.5 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra viena arba trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 7 arba 21 kapsulė.

Revlimid 5 mg kietosios kapsulės yra baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 5 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra viena arba trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 7 arba 21 kapsulė.

Revlimid 7,5 mg kietosios kapsulės yra gelsvos / baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 7.5 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 21 kapsulė.

Revlimid 10 mg kietosios kapsulės yra melsvai žalsvos / blyškiai geltonos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 10 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra viena arba trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 7 arba 21 kapsulė.

Revlimid 15 mg kietosios kapsulės yra melsvos / baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 15 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra viena arba trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 7 arba 21 kapsulė.

Revlimid 20 mg kietosios kapsulės yra mėlsvai žalios / baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 20 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 21 kapsulė.

Revlimid 25 mg kietosios kapsulės yra baltos spalvos, ant jų yra užrašas „REV 25 mg“.

Kapsulės yra dėžutėse. Kiekvienoje dėžutėje yra trys lizdinės plokštelės, kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po 7 kapsules. Taigi, vienoje dėžutėje yra 21 kapsulė.

### **Registruotojas**

Celgene Europe BV  
Winthontlaan 6 N,  
3526KV Utrecht  
Nyderlandai

### **Gamintojas**

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

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Jungtinė Karalystė

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.