

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės  
Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg arba 25 mg lenalidomido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

### Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas žalias su įspaustu juodu ženklų 2.5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 4, ilgis  $14 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis mėlynas, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklų 5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 2, ilgis  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas rudas su įspaustu juodu ženklų 7.5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 1, ilgis  $19 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas rudas su įspaustu juodu ženklų 10. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 0, ilgis  $21 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklų 15. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 2, ilgis  $18 \pm 1$  mm.

### Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklų 20. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 1, ilgis  $19 \pm 1$  mm.

## Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas rudas su išpaustu juodu ženklu 25. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 0, ilgis  $21 \pm 1$  mm.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

#### Dauginė mieloma

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

Lenalidomide Krka derinys su deksametazonu arba bortezomibu ir deksametazonu, arba melfalanu ir prednizonu (žr. 4.2 skyrių) skirtas anksčiau negydyta daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydymui.

Lenalidomide Krka derinyje su deksametazonu skirtas suaugusių pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui.

#### Mielodisplaziniai sindromai

Lenalidomide Krka 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

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

#### Folikulinė limfoma

Lenalidomide Krka ir rituksimabo (antikūno prieš CD20) derinys skirtas suaugusiųjų pacientų, sergančių anksčiau gydyta folikuline limfoma (1–3a laipsnio), gydymui.

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

Gydymą Lenalidomide Krka turi prižiūrėti gydytojas, turintis priešvėžinių vaistų skyrimo patirties.

Visoms toliau pateikiamoms indikacijoms:

- Dozė koreguojama atsižvelgiant į klinikinius ir laboratorinius duomenis (žr. 4.4 skyrių).
- Gydymo 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 paciento gydymui.
- 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)*

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

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra  $< 1,0 \times 10^9/l$  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 dozes 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> Jei doze ribojantis toksinis poveikis (DRTP) pasireiškia vėliau nei 15 ciklo dieną, lenalidomido vartojimą reikia laikinai nutraukti bent jau iki esamo 28 dienų ciklo pabaigos.

*Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	Rekomenduojamas gydymas <sup>a</sup>
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 1 \times 10^9/l$ , kai neutropenija yra vienintelis stebimas toksinis poveikis	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti 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 dozę 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> Gydytojo nuožiūra, jei neutropenija yra vienintelis toksinis poveikis skiriant preparatą bet kokių dozės lygiu, papildomai skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF) ir išlaikomas lenalidomido dozės lygis.

Dėl toksinio poveikio kraujodarai lenalidomido dozę galima vėl skirti kito didesnio lygio doze (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 derinys su bortezomibu ir deksametazonu, po to skiriant lenalidomidą ir deksametazoną iki ligos progresavimo pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai.

*Pradinis gydymas: lenalidomido derinys su bortezomibu ir deksametazonu*

Gydymo lenalidomido deriniu su bortezomibu ir deksametazonu pradėti negalima, jei absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra  $< 1,0 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 50 \times 10^9/l$ .

Rekomenduojama pradinė lenalidomido dozė yra 25 mg kartą per parą, vartojama per burną 1-14 kiekvieno 21 dienos ciklo dienomis kartu su bortezomibu ir deksametazonu. Bortezomibas turi būti leidžiamas po oda (1,3 mg/ m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto) du kartus per savaitę, 1, 4, 8 ir 11 kiekvieno 21 dienos ciklo dienomis. Daugiau apie vaistinių preparatų, vartojamų kartu su lenalidomidu, dozę, vartojimo schemą ir dozės koregavimą, žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje.

Rekomenduojama taikyti iki aštuonių 21 dienos gydymo ciklų (24 savaitių pradinis gydymas).

*Tęstinis gydymas: lenalidomido derinys su deksametazonu iki progresavimo*

Toliau tęsti 25 mg lenalidomido kartą per parą vartojimą per burną 1-21-ą pasikartojančių 28 gydymo ciklų dienomis kartu su deksametazonu. Gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Dozės mažinimo etapai

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

<sup>a</sup> Dozės sumažinimas visiems vaistiniams preparatams gali būti taikomas atskirai

*Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomido -1 dozės lygiu vieną kartą
Kiekvienas kitas sumažėjimas žemiau $30 \times 10^9/l$ Vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu vieną kartą per parą.

*Absolūtus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

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

<sup>a</sup> Gydytojo nuožūra, 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 derinio su melfalanu ir prednizonu vartojimas, po to taikant palaikomąjį gydymą lenalidomidu pacientams, kurie nėra tinkami transplantacijai

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

*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 koku doze lygiu, papildomai skirti granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF) ir palaikyti lenalidomido dozės lygį

#### Trombocitopenija

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

#### Absolūtus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija

Kai ANS	Rekomenduojamas gydymas <sup>a</sup>
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , 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	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.

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

#### 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 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 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis), kol liga neprogresuoja arba kol nepasireiškia netoleravimas. Po 3 palaikomojo gydymo lenalidomidu ciklų dozė 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 dozė 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

#### *Absolūtus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	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> Gydytojo nuožiūra, jei neutropenija yra vienintelis toksinis poveikis skiriant preparatą bet kokių dozės lygiu, papildomai skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-CSF) ir išlaikomas lenalidomido dozės lygis.

#### *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 $30 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu

Vėl pasiekia $\geq 30 \times 10^9/l$	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.
--------------------------------------	--

#### *Absolutus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	Rekomenduojamas gydymas <sup>a</sup>
Pirmas sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$ Vėl pasiekias $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , 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.

<sup>a</sup> Gydytojo 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.

#### *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 $< 25 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
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 $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1, -2 arba -3 dozės lygis)

#### *Absolutus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 0,5 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu
Vėl pasiekia $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-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, jeigu transfuzija netaikoma, hemoglobino kiekio padidėjimas 1 g/dl.

### Mantijos ląstelių limfoma (MLL)

#### *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 teikiamos 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

### *Absolutus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	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 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

### *Folikulinė limfoma (FL)*

Gydymo lenalidomidu negalima pradėti, jei ANS yra  $< 1 \times 10^9/l$  ir (arba) trombocitų skaičius yra  $< 50 \times 10^9/l$ , išskyrus atvejus, kai šie pokyčiai yra antriniai – susiję su limfomos infiltruotais kaulų čiulpais.

#### *Rekomenduojama dozė*

Rekomenduojama pradinė geriamoji lenalidomido dozė yra 20 mg vieną kartą per parą 1-21-ą

pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis ne ilgiau kaip 12 gydymo ciklų. Rekomenduojama pradinė rituksimabo dozė yra 375 mg/m<sup>2</sup> į veną (i.v.) kas savaitę 1 ciklo metu (1, 8, 15 ir 22 dienomis) ir kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą dieną 2-5 ciklų metu.

#### Dozės mažinimo etapai

Pradinė dozė	20 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -1	15 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -2	10 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas
Dozės lygis -3	5 mg vieną kartą per parą 1-21 dienomis kas 28 dienas

Apie dozės koregavimą dėl toksinio rituksimabo poveikio žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

#### *Trombocitopenija*

Kai trombocitų	Rekomenduojamas gydymas
Sumažėjimas iki $< 50 \times 10^9/l$	Nutraukti gydymą lenalidomidu ir mažiausiai kas 7 dienas atlikti PKT
Vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti 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 PKT
Vėl pasiekia $\geq 50 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2, -3 dozės lygis). Neskirkite mažesniu nei -3 dozės lygiu

#### *Absolūtus neutrofilų skaičius (ANS) - neutropenija*

Kai ANS	Rekomenduojamas gydymas <sup>a</sup>
Sumažėjimas iki $< 1,0 \times 10^9/l$ mažiausiai 7 dienas arba Sumažėjimas iki $< 1,0 \times 10^9/l$ 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 $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-1 dozės lygis)
Kiekvienas kitas sumažėjimas mažiau $1,0 \times 10^9/l$ mažiausiai 7 dienas arba sumažėjimas iki $< 1,0 \times 10^9/l$ sususijusiu 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 $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Vėl skirti lenalidomidą kitu žemesniu dozės lygiu (-2, -3 dozės lygis). Neskirkite mažesniu nei -3 dozės lygiu

<sup>a</sup> Gydytojo nuožiūra, jei neutropenija yra vienintelis toksinis poveikis skiriant vaistinį preparatą bet kokiu dozės lygiu, papildomai skiriamas G-CSF

#### *Mantijos ląstelių limfoma (MLL) arba folikulinė limfoma (FL)*

##### *Naviko lizės sindromas (NLS)*

Visiems pacientams turi būti skiriamas NLS profilaktinis gydymas (alopurinoliu, rasburikaze arba lygiaverčiu vaistiniu preparatu pagal įstaigos rekomendacijas) ir jie turi gerti pakankamai skysčių pirmąją pirmojo ciklo savaitę arba ilgesnį laiką, jei yra klinikinis poreikis. Siekiant stebėti NLS, pacientams reikia atlikti biocheminius tyrimus pirmojo ciklo metu kas savaitę ir pagal klinikinį poreikį.

Lenalidomido vartojimą galima tęsti (palaikant dozę) pacientams, sergantiems laboratoriniu NLS arba 1 laipsnio klinikinio NLS, arba gydytojo nuožiūra dozė sumažinama vienu lygiu ir lenalidomidas

vartojamas toliau. Reikia užtikrinti intensyvią intraveninę hidrataciją ir tinkamą medicininę priežiūrą bei gydymą pagal vietinį gydymo standartą, kol bus pašalinti elektrolitų sutrikimai. Hiperurikemijai sumažinti gali reikėti gydymo rasburikaze. Gydytojo nuožiūra pacientas gali būti guldomas į lignonę. Pacientams, sergantiems 2-4 laipsnio klinikiniu NLS, nutraukite lenalidomido vartojimą ir kas savaitę arba pagal klinikinį poreikį atlikite biocheminių žymenų tyrimus. Reikia užtikrinti intensyvią intraveninę hidrataciją ir tinkamą medicininę priežiūrą bei gydymą pagal vietinį gydymo standartą, kol bus pašalinti elektrolitų sutrikimai.

Gydytojo nuožiūra gali būti taikomas gydymas rasburikaze ir pacientas gali būti guldomas į lignonę. NLS sumažėjus iki 0 laipsnio, gydytojo nuožiūra pakartotinai skiriamas lenalidomidas artimiausia mažesne doze (žr. 4.4 skyrių).

#### *Naviko paūmėjimo reakcija*

Gydytojo nuožiūra pacientams, kuriems nustatyta 1-ojo ar 2-ojo laipsnio naviko paūmėjimo reakcija (NPR), gydymą lenalidomidu galima tęsti jo nenutraukiant ir nekoreguojant. Gydytojo nuožiūra gali būti skiriamas gydymas nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), ribotos trukmės gydymas kortikosteroidais ir (arba) narkotiniais analgetikais. Pacientams, kuriems nustatyta 3-iojo ar 4-ojo laipsnio NPR, gydymą lenalidomidu reikia nutraukti ir pradėti gydymą NVNU, kortikosteroidais ir (arba) narkotiniais analgetikais. Kai NPR sumažės iki  $\leq$  1-ojo laipsnio, pakartotinai skirkite gydymą lenalidomidu ta pačia doze likusią ciklo dalį. 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 priklausomai nuo gydytojo nuožiūros. Gali reikėti sustabdyti ar nutraukti lenalidomido vartojimą pasireiškus 2 arba 3 laipsnio odos bėrimui. Lenalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus angioneurozinei edemai, anafilaksinei reakcijai, 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 (DRESS); net šioms reakcijoms išnykus, vaistinio preparato vartoti negalima.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Vaikų populiacija*

Lenalidomido negalima vartoti vaikams ir paaugliams nuo gimimo iki 18 metų dėl su saugumu susijusių priežasčių (žr. 5.1 skyrių).

##### *Senyviems pacientams*

Turimi farmakokinetikos duomenys pateikiami 5.2 skyriuje. Atliekant klinikinius tyrimus lenalidomidas 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 daugine 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.

#### *Folikulinė limfoma*

Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis 65 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems folikuline limfoma ir gydytiems lenalidomido ir rituksimabo deriniu, yra panašus į jaunesnių nei 65 metų pacientų. Bendrų veiksmingumo skirtumų tarp šių dviejų amžiaus grupių nenustatyta.

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Lenalidomidą 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, mantijos ląstelių limfoma arba folikulinė 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) 3 fazės tyrimų patirties nėra.

#### *Dauginė mieloma*

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

\* 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</b> (1 - 21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienos)
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 ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , dializė nereikalinga)	7,5 mg vieną kartą per parą <sup>2</sup> 15 mg kas antra parą
Galutinės stadijos inkstų liga ( <i>ESRD</i> ) ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , dializė reikalinga)	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 tiekiami 7,5 mg kapsulės.

#### Folikulinė limfoma

<b>Inkstų funkcija (KLkr)</b>	<b>Dozės koregavimas</b> (1 - 21 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienas)
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ( $30 \leq \text{KLkr} < 60 \text{ ml/min}$ )	10 mg vieną kartą per parą <sup>1,2</sup>
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , dializė nereikalinga)	Duomenų nėra <sup>3</sup>
Galutinės stadijos inkstų liga ( <i>ESRD</i> ) ( $\text{KLkr} < 30 \text{ ml/min}$ , dializė reikalinga)	Duomenų nėra <sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Pacientams, kurių pradinė dozė yra 10 mg, dozės mažinimo atveju koreguojant 3 arba 4 laipsnio neutropeniją ar trombocitopeniją arba kitą 3 ar 4 laipsnio toksinį poveikį, kuris siejamas su lenalidomido vartojimu, negalima skirti mažesnės nei 5 mg dozės kas antrą parą arba 2,5 mg. vieną kartą per parą.

<sup>3</sup> Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba *ESRD*, į tyrimą įtraukti nebuvo.

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.

Lenalidomide Krka kapsulės turi būti geriamos nustatytais dienomis maždaug tuo pačiu laiku. Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti (žr. 6.6 skyrių). Kapsules reikia praryti nepažeistas, geriausia – užsigieriant 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. Kapsulę reikia išimti iš pakuotės, nulupus foliją nuo vienos atskiros lizdinės plokštelės ląstelės.

#### **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 išpėjimai ir atsargumo priemonės**

**Kai lenalidomidas skiriamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, prieš pradėdant gydymą reikia perskaityti atitinkamo vaistinio preparato charakteristikų santrauką.**

#### 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 amenorėja trunka  $\geq 1$  metus (amenorėja 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, Turnerio (*Turner*) sindromas, gimdos agenezė.

#### Patarimai

Vaisingai moteriai gydymas lenalidomidu kontraindikuotinas, išskyrus kai:

- ji supranta apie teratogeninio poveikio riziką būsimam kūdikiui
- 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.

Vyrų 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 Lenalidomide Teva 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, kad:

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

### Kontracepcija

Vaisingos moters 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 ejakuliatu tyrimais
- ovuliaciją slopinančios tik progesterono turinčios kontraceptinės tabletės (t.y. dezogestrelis).

Dėl padidėjusios venų tromboembolijos rizikos daugine mieloma sergančioms ir lenalidomido derinį su kitais vaistiniais 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 apsvarstytas 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 apsvarstomas 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 vietine 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 pradedant gydymą

Medikui prižiūrint, nėštumo tyrimas turi būti atliktas to vizito, kai 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 pradedanti pacientė nėra nėščia.

#### Stebėjimas ir gydymo nutraukimas

Medikui prižiūrint nėštumo tyrimas turi būti kartojamas mažiausiai kas 4 savaites, įskaitant mažiausiai 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 mažiausiai 7 dienas po gydymo lenalidomidu nutraukimo pacientas negali būti kraujo donoru.

Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinę pirštines. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 6.6 skyrių).

#### 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 pradedant 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 išsamų 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 gydymo savaites, laikantis patvirtintoms indikacijoms taikomo dozavimo režimo (žr. 4.2 skyrių), visiems kitiems pacientams – ne ilgiau nei 12 gydymo 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, lenalidomido monotepija buvo susijusi su mažesne venų tromboembolijos (daugiausiai giliųjų venų trombozės ir plaučių tromboembolijos) rizika nei pacientams, sergantiems daugine mieloma, gydomiems lenalidomido deriniu su kitais vaistinėmis 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 cerebravaskulinių reiškinų) rizika ir rečiau nustatyta vartojant lenalidomido derinį su melfalanu ir prednizonu. Mažesnė arterinės tromboembolijos reiškinų (ATR) rizika yra daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems vien lenalidomidu, nei daugine mieloma sergantiems pacientams, gydomiems lenalidomido deriniu su kitais vaistinėmis preparatais.

Todėl pacientus, kuriems yra žinomų tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant anksčiau buvusią trombozę, reikia atidžiai stebėti. Reikia imtis veiksmų mėginant sumažinti visus valdomuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, padidėjusį kraujospūdį ir hiperlipidemiją). Kartu skiriamos eritropoezė skatinančios medžiagos arba tromboemboliniai reiškiniai anamnezėje taip pat gali padidinti trombozės riziką šiems pacientams. Todėl eritropoezė 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 eritropoezė 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 veiksnius.

Jei pacientui pasireiškia bet kokie tromboembolijos reiškiniai, reikia nutraukti šį gydymą ir pradėti standartinį gydymą antikoagulantais. Stabilizavus paciento būklę gydant antikoagulantais 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 antikoagulantais.

#### Plautinė hipertenzija

Lenalidomidu gydomiems pacientams nustatyti plautinės hipertenzijos atvejai, kai kurie iš jų baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydymą lenalidomidu ir gydymo metu reikia įvertinti, ar pacientams nėra gretutinės plautinės širdies ligos požymių bei simptomų.

#### Neutropenija ir trombocitopenija

Pagrindiniai lenalidomido dozę 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 ciklo metu ir paskui kiekvieno ciklo pradžioje. Folikuline limfoma sergančius pacientus reikia stebėti kas savaitę 1-ojo ciklo pirmąsias 3 savaites (28 dienas), kas 2 savaites 2-4 ciklo metu, po to kiekvieno ciklo pradžioje. Gali iškilti poreikis nutraukti vaisto vartojimą ir (arba) 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 nurodoma stebėti kraujavimo požymius ir simptomus, įskaitant petechijas ir kraujavimą iš nosies, ypač pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių 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 (HDM / 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 placebu 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. Febrilinė 4 laipsnio neutropenija panašiu dažniu nustatyta palaikomojo gydymo lenalidomidu grupėse ir palaikomojo gydymo placebu 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, nes 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 placebu 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 yra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido deriniu su bortezomibu ir deksametazonu

SWOG S0777 tyrime 4 laipsnio neutropenija rečiau nustatyta lenalidomido derinio su bortezomibu ir deksametazonu (RVd) grupėje, lyginant su Rd lyginamąja grupe (2,7 % ir 5,9 %). 4 laipsnio febrilinės neutropenijos dažnis RVd grupėje buvo panašus kaip ir Rd grupėje (0,0 % ir 0,4 %). Pacientams reikia nurodyti, kad skubiai praneštų apie karščiavimo epizodus; gali prireikti nutraukti gydymą ir (arba) sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

3 ar 4 laipsnio trombocitopenija dažniau pastebėta RVd grupėje, palyginti su Rd lyginamąja gydymo grupe (17,2 % ir 9,4 %).

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 laipsnio neutropenija nustatyta rečiau nei palyginamojoje grupėje (8,5 % Rd [nuolatinis gydymas] ir Rd18 [18 keturių savaitų ciklų gydymas], palyginti su 15 % melfalano/prednizono/talidomido grupėje, žr. 4.8 skyrių). 4 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 ar 4 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 pasireiškimo dažniu (34,1 % melfalano, prednizono ir lenalidomido grupėje, po to skiriant lenalidomidą [MPR+R] bei melfalano, prednizono ir lenalidomido grupėje, po to skiriant placebą [MPR+p], palyginti su 7,8 % MPP+p (melfalano, prednizono ir placebo grupėje, po to skiriant placebą) 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).

### Folikulinė limfoma

Lenalidomido ir rituksimabo derinį vartojantiems folikuline limfoma sergantiems pacientams dažniau pasireiškė 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija palyginti su placebo / rituksimabo grupės pacientais. Lenalidomido / rituksimabo grupėje dažniau pasireiškė febrilinė neutropenija ir 3-ojo arba 4-ojo laipsnio trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių).

### Skyd liaukės sutrikimai

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

### Periferinė neuropatija

Lenalidomido struktūra panaši į talidomido, kuris, kaip žinoma, gali sukelti sunkią periferinę neuropatiją. Periferinės neuropatijos padažnėjimo, vartojant lenalidomido derinį su deksametazonu ar melfalanu ir prednizonu arba vartojant vien lenalidomidą arba ilgą laiką vartojant lenalidomidą naujai diagnozuotai dauginėi mielomai gydyti, nenustatyta.

Lenalidomido derinys su intraveniniu bortezomibu ir deksametazonu dauginė mieloma sergantiems pacientams yra susijęs su didesniu periferinės neuropatijos dažniu. Jos dažnis buvo mažesnis, kai bortezomibas buvo leidžiamas po oda. Papildomos informacijos žr. 4.8 skyriuje ir bortezomibo PCS.

### Naviko paūmėjimo reakcija ir naviko lizės sindromas

Kadangi lenalidomidą pasižymi antineoplastinėmis savybėmis, gali pasireikšti naviko lizės sindromas (NLS) su komplikacijomis. Buvo pranešta apie NLS ir naviko paūmėjimo reakcijos (NPR) atvejus, įskaitant mirtinus (žr. 4.8 skyrių). NLS 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.

### Mantijos ląstelių limfoma

Rekomenduojama atidžiai stebėti ir vertinti, ar neatsiranda NPR. NPR rizika galima 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 ir 4.8 skyrius).

### Folikulinė limfoma

Rekomenduojama atidžiai stebėti ir vertinti, ar neatsiranda NPR. Naviko paūmėjimo reakcija gali imituoti LP. Pacientai, kuriems pasireiškė 1-ojo ir 2-ojo laipsnio NPR, buvo gydomi kortikosteroidais, 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 ir 4.8 skyrius).

Rekomenduojama atidžiai stebėti ir vertinti, ar neatsiranda NLS. Pacientams turi būti taikoma gera hidratacija ir profilaktinis NLS gydymas, taip pat kas savaitę reikia atlikti biocheminius tyrimus pirmąjį ciklą arba ilgiau pagal klinikinį poreikį (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

### 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.

#### *Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos*

Lenalidomidu gydomiems pacientams nustatyti alerginių reakcijų, tarp jų angioneurozinės edemos, anafilaksinės reakcijos, bei sunkių odos reakcijų, įskaitant SJS, TEN ir DRESS, atvejai (žr. 4.8 skyrių). Vaistinių preparatą skiriantis gydytojas pacientus turi išpėti dėl šių reakcijų požymių ir simptomų, pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireiškia šių simptomų. Lenalidomido vartojimą reikia nutraukti pasireiškus angioneurozinei edemai, anafilaksinei reakcijai, eksfoliaciniam ar pūsliniam išbėrimui arba įtarus SJS, TEN arba DRESS; šioms reakcijoms išnykus, vartojimo tęsti negalima. Gali reikėti sustabdyti ar nutraukti lenalidomido vartojimą pasireiškus kitos formos odos reakcijai, priklausomai nuo reakcijos sunkumo. Pacientus, kuriems yra pasireiškę alerginių reakcijų vartojant talidomidą, reikia atidžiai stebėti, nes literatūroje nurodyta galima kryžminė reakcija tarp lenalidomido ir talidomido. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant talidomidą pasireiškė sunkus išbėrimas, lenalidomido skirti negalima.

#### *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 deriniu 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).

Naujai diagnozuota daugine mieloma sergantiems pacientams, vartojantiems lenalidomido derinį su bortezomibu ir deksametazonu, hematologinių solidinių navikų APPN dažnis buvo 0,00-0,16 100 asmens-metų, solidinių navikų APPN dažnis buvo 0,21-1,04 100 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 Lenalidomide Krka 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 pradėdant 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 sergantiems 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 sergantiems 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 sergantiems 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 sergantiems mantijos ląstelių limfoma

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

#### Antrieji folikulinės limfomos pirminiai piktybiniai navikai

Atliekant recidyvinės / refrakterinės neagresyvos (indolentinės) Hodžkino limfomos (angl. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL) tyrimą, kuriame dalyvavo folikuline limfoma sergantys pacientai, lenalidomido / rituksimabo grupėje antrųjų pirminių piktybinių navikų (APPN) rizika nepadidėjo, palyginti su placebo / rituksimabo grupe. Hematologinių ŪML APPN pasireiškė 0,29 100 asmens-metų lenalidomido / rituksimabo grupėje, palyginti su 0,29 100 asmens-metų placebo / rituksimabu gydomiems pacientams. Hematologinių ir solidinių navikų APPN (išskyrus ne melanomos odos vėžio atvejus) dažnis lenalidomido / rituksimabo grupėje buvo 0,87 100 asmens-metų, palyginti su 1,17 100

asmens-metų placebo / rituksimabu gydomiems pacientams, kontrolinio stebėjimo laiko mediana buvo 30,59 mėnesio (nuo 0,6 iki 50,9 mėnesio intervalas).

Nustatyta nemelanominio odos vėžio rizika, tai gali būti plokščiųjų ląstelių arba bazalinių ląstelių karcinomos.

Gydytojai turi stebėti, ar pacientams nepasireiškia APPN. Svarstant gydymą lenalidomidu, reikia atsižvelgti į galimą lenalidomido naudą ir APPN riziką.

#### *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 infekcijų, 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 palaikomoju 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.

#### *Viruso reaktyvacija*

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, 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.

#### Progresuojanti daugiažidinė leukoencefalopatija

Vartojant lenalidomidą, gauta pranešimų apie progresuojančios daugiažidinės leukoencefalopatijos (PDL) atvejus, įskaitant mirtinus atvejus. Apie PDL buvo pranešta praėjus nuo kelių mėnesių iki kelerių metų nuo gydymo lenalidomidu pradžios. Dažniausiai apie tokius atvejus buvo pranešama, kai pacientai tuo pat metu vartojo deksametazoną, arba pacientams prieš tai buvo taikytas gydymas kitais imunitetą slopinančiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais. Bendrosios praktikos gydytojai turėtų reguliariai tikrinti pacientų sveikatos būklę ir apsvarstyti PDL galimybę atlikdami diferencinę diagnostiką pacientams, kuriems pasireiškia nauji arba sunkėjantys neurologiniai simptomai, taip pat kognityviniai arba su elgesiu susiję požymiai arba simptomai. Pacientams taip pat reikėtų patarti informuoti savo partnerį (-ę) arba juos slaugančius asmenis apie jiems taikomą gydymą, kadangi šie žmonės gali pastebėti simptomus, kurių pats pacientas gali nepastebėti.

Vertinant PDL galimybę, reikėtų atlikti neurologinį vertinimą, galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą ir cerebrospinalinio skysčio analizę dėl JC viruso (JCV) DNR polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu arba atliekant galvos smegenų biopsiją su tyrimu dėl JCV. Gavus neigiamus analizės dėl JCV PGR būdu rezultatus, PDL galimybės negalima atmesti. Nepavykus nustatyti kitos diagnozės, galima toliau stebėti paciento būklę ir atlikti papildomus vertinimus.

Įtarus PDL, nebegalima toliau vartoti vaistinio preparato, kol nebus atmesta PDL galimybė. Patvirtinus PDL, būtina visiškai nutraukti gydymą lenalidomidu.

#### 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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. Gydomo 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 vienkartines ar kartotines deksametazono dozes (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 dozes (600 mg du kartus per parą) arba vidutinio stiprumo P-gp inhibitorių / substratą temsirolimuzą (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 apsigimimą, panašų į tuos, kurie aprašyti su talidomidu (žr. 5.3 skyrių). Todėl galimas teratogeninis lenalidomido poveikis ir lenalidomido neštumo metu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

#### Žindymas

Nežinoma, ar lenalidomidas išsiskiria į motinos 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 netinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido deriniu su bortezomibu ir deksametazonu*

SWOG S0777 tyrime sunkios nepageidaujamos reakcijos dažniau ( $\geq 5\%$ ) pastebėtos vartojant lenalidomido derinį su intraveniniu bortezomibu ir deksametazonu nei vartojant lenalidomido ir deksametazono derinį:

- hipotenzija (6,5%), plaučių infekcija (5,7%), dehidracija (5,0%).

Nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos vartojant lenalidomido derinį su bortezomibu ir deksametazonu nei vartojant lenalidomido derinį su deksametazonu, buvo: nuovargis (73,7 %), periferinė neuropatija (71,8 %), trombocitopenija (57,6 %), vidurių užkietėjimas (56,1 %), hipokalcemija (50,0 %).

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 placebą (MPR+p) nei vartojant melfalaną, prednizoną bei placebą ir po to placebą (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 3 fazės placebu kontroliuotuose tyrimuose 353 pacientai su daugine mieloma vartojo lenalidomidą kartu su deksametazonu, o 351 vartojo placebą kartu su deksametazonu.

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

- venų tromboembolija (giliųjų venų trombozės 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 placebą 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 2 fazės tyrime ir viename 3 fazės tyrime, duomenimis (žr. 5.1 skyrių). 2 fazės tyrime visi 148 pacientai buvo gydomi lenalidomidu. 3 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 trombozės ir plaučių arterijos tromboembolija) (žr. 4.4 skyrių)

- 3-ojo ar 4-ojo laipsnio neutropenija (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, kurios 3 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 2 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 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 (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.

#### Folikulinė limfoma

Bendros lenalidomido ir rituksimabo derinio saugumo savybės pacientams, kuriems anksčiau buvo gydoma folikulinė limfoma, pagrįstos 294 pacientų, dalyvavusių 3 fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamame NHL-007 tyrime, duomenimis. Taip pat į 5 lentelę įtrauktos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos pagalbinio NHL-008 tyrimo metu.

NHL-007 tyrime (mažiausiai 1 procentinio punkto skirtumu) sunkios nepageidaujamos reakcijos, dažniau nustatytos lenalidomido / rituksimabo nei placebo / rituksimabo grupėje, buvo:

- febrilinė neutropenija (2,7%)
- plaučių embolija (2,7%)
- pneumonija (2,7%)

Tyrimo NHL-007 nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė lenalidomido / rituksimabo grupėje nei placebo / rituksimabo grupėje (ne mažiau kaip 2 % didesnis dažnis tarp grupių): neutropenija (58,2 %), viduriavimas (30,8 %), leukopenija (28,8 %), vidurių užkietėjimas (21,9 %), kosulys (21,9 %) ir nuovargis (21,9 %).

#### 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  $\geq$  1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo  $\geq$  1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas 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 segantiems 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 dažnas</u> Pneumonija <sup>◊,a</sup> , viršutinių kvėpavimo takų infekcija, neutropeninė infekcija, bronchitas <sup>◊</sup> , gripas <sup>◊</sup> , gastroenteritas <sup>◊</sup> , sinusitas, nazofaringitas, rinitas  <u>Dažnas</u> Infekcija <sup>◊</sup> , šlapimo takų infekcija <sup>◊*</sup> , apatinių kvėpavimo takų infekcija, plaučių infekcija <sup>◊</sup>	<u>Labai dažnas</u> Pneumonija <sup>◊,a</sup> , neutropeninė infekcija  <u>Dažnas</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>Dažnas</u> Mielodisplazinis sindromas <sup>◊*</sup>	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◊</sup> , febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup> , trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , anemija, leukopenija <sup>◊</sup> , limfopenija	<u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◊</sup> , febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup> , trombocitopenija <sup>^,◊</sup> , anemija, leukopenija <sup>◊</sup> , limfopenija  <u>Dažnas</u> Pancitopenija <sup>◊</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Hipokalemija	<u>Dažnas</u> Hipokalemija, dehidratacija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnos</u> Parestezija  <u>Dažnas</u> Periferinė neuropatija <sup>c</sup>	<u>Dažnas</u> Galvos skausmas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Plaučių embolija <sup>◊*</sup>	<u>Dažnas</u> Giliųjų venų trombozė <sup>^,◊, d</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir</b>	<u>Labai dažnas</u> Kosulys	<u>Dažnas</u> Dispneja <sup>◊</sup>

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

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

\* 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 ilgesnę gydymo trukmę preparatų, kurių sudėtyje yra lenalidomido, skiriamų iki ligos progresavimo, grupėje, palyginti su lyginamąja grupe (žr. 5.1 skyrių).

#### **2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomido deriniu su bortezomibu ir deksametazonu, deriniu su deksametazonu arba deriniu su melfalanu ir prednizonu, 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 dažnas</u> Pneumonija <sup>o,oo</sup> , viršutinių kvėpavimo takų infekcija <sup>o</sup> , bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant	<u>Dažnas</u> Pneumonija <sup>o,oo</sup> , bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>o</sup> ,

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / Dažnis	3-4 –ojo laipsnio NR / dažnis
	<p>oportunistines infekcijas) <sup>◊</sup>, nazofaringitas, faringitas, bronchitas <sup>◊</sup>, rinitas</p> <p><u>Dažnas</u> Sepsis <sup>◊,◊◊</sup>, plaučių infekcija <sup>◊◊</sup>, šlapimo takų infekcija <sup>◊◊</sup>, sinusitas <sup>◊</sup></p>	<p>celiulitas <sup>◊</sup>, sepsis <sup>◊,◊◊</sup>, plaučių infekcija <sup>◊◊</sup>, bronchitas <sup>◊</sup>, kvėpavimo takų infekcija <sup>◊◊</sup>, šlapimo takų infekcija <sup>◊◊</sup>, infekcinis enterokolitas</p>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<p><u>Nedažnas</u> Bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^,◊</sup>, plokščiųjų ląstelių odos vėžys <sup>^,◊,*</sup></p>	<p><u>Dažnas</u> Ūminė mieloidinė leukemija <sup>◊</sup>, mielodisplazinis sindromas <sup>◊</sup>, plokščiųjų ląstelių odos karcinoma <sup>^,◊,**</sup></p> <p><u>Nedažnas</u> T ląstelių ūminė leukemija <sup>◊</sup>, bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^,◊</sup>, naviko lizės sindromas</p>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◊,◊◊</sup>, trombocitopenija <sup>^,◊,◊◊</sup>, anemija <sup>◊</sup>, kraujavimo sutrikimas <sup>^</sup>, leukopenijos, limfopenija</p> <p><u>Dažnas</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup>, pancitopenija <sup>◊</sup></p> <p><u>Nedažnas</u> Hemolizė, autoimuninė hemolizinė anemija, hemolizinė anemija</p>	<p><u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◊,◊◊</sup>, trombocitopenija <sup>^,◊,◊◊</sup>, anemija <sup>◊</sup>, leukopenija, limfopenija</p> <p><u>Dažnas</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup>, pancitopenija <sup>◊</sup>, hemolizinė anemija</p> <p><u>Nedažnas</u> Hiperkoaguliacija, koagulopatija</p>
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Nedažnas</u> Padidėjęs jautrumas <sup>^</sup></p>	
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<p><u>Dažnas</u> Hipotirozė</p>	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnas</u> Hipokalemija <sup>◊,◊◊</sup>, hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcemija <sup>◊</sup>, hiponatremija <sup>◊</sup>, dehidratacija <sup>◊◊</sup>, sumažėjęs apetitas <sup>◊◊</sup>, svorio netekimas</p> <p><u>Dažnas</u> Hipomagnezemija, hiperurikemija, hiperkalcemija <sup>+</sup></p>	<p><u>Dažnas</u> Hipokalemija <sup>◊,◊◊</sup>, hiperglikemija, hipokalcemija <sup>◊</sup>, cukrinis diabetas <sup>◊</sup>, hipofosfatemija, hiponatremija <sup>◊</sup>, hiperurikemija, podagra, dehidratacija <sup>◊◊</sup>, sumažėjęs apetitas <sup>◊◊</sup>, svorio netekimas</p>
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnas</u> Depresija, nemiga</p> <p><u>Nedažnas</u> Libido sumažėjimas</p>	<p><u>Dažnas</u> Depresija, nemiga</p>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<p><u>Labai dažnas</u> Periferinė neuropatija <sup>◊◊</sup>, psrestezija, svaigulys <sup>◊◊</sup>, drebulys, disgeuzija, galvos skausmas</p>	<p><u>Labai dažnas</u> Periferinė neuropatija <sup>◊◊</sup></p> <p><u>Dažnas</u></p>

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / Dažnis	3-4 –ojo laipsnio NR / dažnis
	<u>Dažnas</u> Ataksija, pusiausvyros sutrikimas, sinkopė <sup>◊◊</sup> , neuralgija, dizestezija	Smegenų kraujotakos sutrikimas <sup>◊</sup> , svaigulys <sup>◊◊</sup> , sinkopė <sup>◊◊</sup> , neuralgija  <u>Nedažnas</u> Intrakranijinė kraujosruva <sup>^</sup> , praeinantis smegenų išemijos priepuolis, smegenų išemija
<b>Akių sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Katarakta, neryškus regėjimas  <u>Dažnas</u> Sumažėjęs regėjimo aštrumas	<u>Dažnas</u> Katarakta  <u>Nedažnas</u> Aklumas
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Kurtumas (įskaitant prikurtimą), ūžesys	
<b>Širdies sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Prieširdžių virpėjimas <sup>◊◊</sup> , bradikardija  <u>Nedažnas</u> Aritmija, pailgėjęs QT, prieširdžių plazdėjimas, skilvelinės ekstrasistolės	<u>Dažnas</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 dažnas</u> Venų tromboembolijos reiškiniai <sup>^</sup> , ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊,◊◊</sup> , hipotenzija <sup>◊◊</sup>  <u>Dažnas</u> Hipotenzija, ekchimozė <sup>^</sup>	<u>Labai dažnas</u> Venų tromboembolijos reiškiniai <sup>^</sup> , ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊,◊◊</sup>  <u>Dažnas</u> Vaskulitas, hipotenzija <sup>◊◊</sup> , hipertenzija  <u>Nedažnas</u> Išemija, periferinė išemija, intrakranijinė veninių sinusų trombozė
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Dusulys <sup>◊</sup> , kraujavimas iš nosies <sup>^</sup> , kosulys  <u>Dažnas</u> Disfonija	<u>Dažnas</u> Kvėpavimo sutrikimas <sup>◊</sup> , dusulys <sup>◊,◊◊</sup> , pleuros skausmas <sup>◊◊</sup> , hipoksija <sup>◊◊</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas <sup>◊</sup> , pilvo skausmas <sup>◊</sup> , pykinimas, vėmimas, dispepsija, burnos džiūvimas, stomatitas  <u>Dažnas</u> Kraujavimas iš virškinimo trakto (įskaitant kraujavimą iš tiesiosios žarnos, hemorojinį kraujavimą, kraujavimą iš peptinės opos ir kraujavimą iš dantenu) <sup>^</sup>	<u>Dažnas</u> Virškinimo trakto kraujavimas <sup>^,◊,◊◊</sup> , plonosios žarnos nepraeinamumas <sup>◊◊</sup> , viduriavimas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas <sup>◊</sup> , pilvo skausmas <sup>◊,◊◊</sup> , pykinimas, vėmimas <sup>◊◊</sup>



Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / Dažnis	3-4 –ojo laipsnio NR / dažnis
	^,°, rijimo sutrikimas  <u>Nedažnas</u> Kolitas, aklosios žarnos uždegimas	
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas  <u>Dažnas</u> Kepenų ląstelių pažeidimas°, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai°, hiperbilirubinemija  <u>Nedažnos</u> Kepenų nepakankamumas^	<u>Dažnas</u> Cholestazė°, hepatotoksinis poveikis, kepenų ląstelių pažeidimas°, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai°  <u>Nedažnas</u> Kepenų nepakankamumas^
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Bėrimas°, niežėjimas  <u>Dažnas</u> Dilgėlinė, hiperhidrozė, odos sausumas, odos hiperpigmentacija, egzema, eritema  <u>Nedažnas</u> Vaisto sukeltas bėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais°, odos spalvos pakitimas, jautrumo šviesai reakcija	<u>Dažnas</u> Bėrimas°  <u>Nedažnas</u> Vaisto sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais°
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Raumenų silpnumas°, raumenų spazmai, kaulų skausmas°, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio skausmas bei diskomfortas (įskaitant nugaros skausmą°,°°), skausmas galūnėse, mialgija, artralgija°  <u>Dažnas</u> Šnarių patinimas	<u>Dažnos</u> Raumenų silpnumas°, kaulų skausmas°, raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio skausmas bei diskomfortas (įskaitant nugaros skausmą°,°°),  <u>Nedažnas</u> Šnarių patinimas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį)°,°°  <u>Dažnas</u> Hematurija^, šlapimo susilaikymas, šlapimo nelaikymas  <u>Nedažnas</u> Igytas Fankoni ( <i>Fanconi</i> ) sindromas	<u>Nedažnas</u> Inkstų kanalėlių nekrozė
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Erekcijos sutrikimai	
<b>Bendrieji sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u>	<u>Labai dažnas</u>

Organų sistemos klasė / pageidautinas terminas	Visos NR / Dažnis	3-4 –ojo laipsnio NR / dažnis
<b>ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Nuovargis <sup>0,00</sup> , edema (įskaitant periferinę edemą), karščiavimas <sup>0,00</sup> , astenija, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą, kosulį, raumenų skausmus, raumenų ir kaulų skausmus, galvos skausmą ir šaltkrėtį)  <u>Dažnas</u> Krūtinės skausmas <sup>0,00</sup> , letargija	Nuovargis <sup>0,00</sup>  <u>Dažnas</u> Periferinė edema, karščiavimas <sup>0,00</sup> , astenija
<b>Tyrimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas  <u>Dažnas</u> Padidėjusi C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija	
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	<u>Dažnas</u> Kritimas, sumušimas <sup>^</sup>	

<sup>00</sup>Klinikinių tyrimų metu nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos pacientams, sergantiems NDDM, kurie buvo gydomi lenalidomidu kartu su bortezomibu ir deksametazonu

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

<sup>0</sup>Nepageidaujamos reakcijos, klinikiuose daugine mieloma sergančių pacientų, gydytų lenalidomidu ir deksametazonu arba melfalanu ir prednizonu, tyrimuose įvardytos kaip sunkios.

<sup>+</sup>Taikoma tik sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą

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

\*\*plokščiųjų 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 dažnas</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>0</sup>	<u>Labai dažnas</u> Pneumonija <sup>0</sup>  <u>Dažnas</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>0</sup> , bronchitas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Trombocitopenija <sup>^,0</sup> , neutropenija <sup>^,0</sup> , leukopenija	<u>Labai dažnas</u> Trombocitopenija <sup>^,0</sup> , neutropenija <sup>^,0</sup> , leukopenija  <u>Dažnas</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,0</sup>

<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Hipotirozė	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Sumažėjęs apetitas  <u>Dažnas</u> Geležies perteklius, svorio netekimas	<u>Dažnas</u> Hyperglikemija <sup>◊</sup> , sumažėjęs apetitas
<b>Psichikos sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Pakitusi nuotaika <sup>◊,~</sup>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Svaigulys, galvos skausmas  <u>Dažnas</u> Parestezija	
<b>Širdies sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Ūminis miokardo infarktas <sup>^,◊</sup> , prieširdžių virpėjimas <sup>◊</sup> , širdies nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Hipertenzija, hematoma	<u>Dažnas</u> Venų tromboembolijos reiškiniai, ypač giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija <sup>^,◊</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Kraujavimas iš nosies <sup>^</sup>	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pilvo (įskaitant viršutinę pilvo dalį) skausmai, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas  <u>Dažnas</u> Burnos džiūvimas, dispepsija	<u>Dažnas</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pykinimas, dantų skausmas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	<u>Dažnas</u> Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Bėrimas, odos sausumas, niežėjimas	<u>Dažnas</u> Bėrimas, niežėjimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Raumenų spazmai, raumenų, kaulų skausmas (įskaitant nugaros skausmus <sup>◊</sup> bei galūnių skausmus), artralgija, malgija	<u>Dažnas</u> Nugaros skausmai <sup>◊</sup>
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Inkstų nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Nuovargis, periferinė edema, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą, kosulį, faringitą, raumenų skausmus, raumenų ir kaulų skausmus, galvos skausmą)	<u>Dažnas</u> Karščiavimas
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>		<u>Dažnas</u> Kritimas

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

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

~ Pakitusi nuotaika nustatyta kaip dažnas sunkus nepageidaujamas reiškinys mielodisplazinių sindromų 3 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 3 fazės tyrimo algoritmą, įtrauktos į ES PCS. Buvo papildomai patikrintas šių nepageidaujamų reakcijų (NR), nustatytų pagal 2 fazės tyrimo algoritmą, dažnis ir, jei NR dažnis 2 fazės tyrimo metu buvo didesnis nei 3 fazės tyrimo metu, reiškinys buvo įtrauktas į ES PCS nurodant dažnį, nustatytą 2 fazės tyrimo metu.

# Algoritmas, taikomas mielodisplaziniams sindromams:

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

#### 4 lentelė. Klinikinių tyrimų metu mantijos ląstelių limfoma 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 dažnas</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◊</sup> , nazofaringitas, pneumonija <sup>◊</sup>  <u>Dažnas</u> Sinusitas	<u>Dažnas</u> Bakterinės, virusinės ir grybelinės infekcijos (įskaitant oportunistines infekcijas) <sup>◊</sup> , pneumonija <sup>◊</sup>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<u>Dažnas</u> Naviko paūmėjimo reakcija	<u>Dažnas</u> Naviko paūmėjimo reakcija, plokščialąstelinis odos vėžys <sup>^,◊</sup> , bazalinių ląstelių karcinoma <sup>^,◊</sup>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Trombocitopenija <sup>^</sup> , neutropenija <sup>^,◊</sup> , leukopenija <sup>◊</sup> , anemija <sup>◊</sup>  <u>Dažnas</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup>	<u>Labai dažnas</u> Trombocitopenija <sup>^</sup> , neutropenija <sup>^,◊</sup> , anemija <sup>◊</sup>  <u>Dažnas</u> Febrilinė neutropenija <sup>^,◊</sup> , leukopenija <sup>◊</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Sumažėjęs apetitas, svorio netekimas, hipokalemija  <u>Dažnas</u> Dehidratacija <sup>◊</sup>	<u>Dažnas</u> Dehidratacija <sup>◊</sup> , hiponatremija, hipokalcemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Nemiga	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Disgeuzija, galvos skausmas, periferinė neuropatija	<u>Dažnas</u> Periferinė sensorinė neuropatija, letargija
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Svaigimas (vertigo)	

<b>Širdies sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Miokardo infarktas (įskaitant ūminį) <sup>^,◊</sup> , širdies nepakankamumas
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Hipotenzija <sup>◊</sup>	<u>Dažnas</u> Giliųjų venų trombozė <sup>◊</sup> , plaučių embolija <sup>^,◊</sup> , hipotenzija <sup>◊</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Dispneja <sup>◊</sup>	<u>Dažnas</u> Dispneja <sup>◊</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pykinimas <sup>◊</sup> , vėmimas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas  <u>Dažnas</u> Pilvo skausmas <sup>◊</sup>	<u>Dažnas</u> Viduriavimas <sup>◊</sup> , pilvo skausmas <sup>◊</sup> , vidurių užkietėjimas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Bėrimas (įskaitant alerginį dermatitą), niežėjimas  <u>Dažnas</u> Naktinis prakaitavimas, odos sausumas	<u>Dažnas</u> Bėrimas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Raumenų spazmai, nugaros skausmai  <u>Dažnas</u> Artralgija, galūnių skausmai, raumenų silpnumas <sup>◊</sup>	<u>Dažnas</u> Nugaros skausmai, raumenų silpnumas <sup>◊</sup> , artralgija, galūnių skausmai
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Inkstų nepakankamumas <sup>◊</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Nuovargis, astenija <sup>◊</sup> , periferinė edema, į gripą panašus sindromas (įskaitant karščiavimą <sup>◊</sup> , kosulį)  <u>Dažnas</u> Šaltkrėtis	<u>Dažnas</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 2 fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimas
  - o Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5\%$  tiriamųjų lenalidomido grupėje, ir mažiausiai 2% santykio skirtumas tarp lenalidomido ir kontrolinės grupės
  - o 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
  - o 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 2 fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimas
  - o Visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5\%$  tiriamųjų
  - o Visi gydymo metu pasireiškiantys 3-ojo ar 4-ojo laipsnio nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 2 ar daugiau tiriamųjų
  - o Visi sunkūs gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti 2 arba daugiau tiriamųjų

Santrauka lentelėje gydant vaistinių preparatų deriniu sergančiuosius FL

Toliau pateikta lentelė pagrįsta pagrindinių tyrimų (NHL-007 ir NHL-008) metu gautais duomenimis, vartojant lenalidomido ir rituksimabo derinį pacientams, sergantiems folikuline limfoma.

**5 lentelė. Klinikinių tyrimų metu folikuline limfoma sergantiems pacientams, gydytiems lenalidomido ir rituksimabo 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 dažnas</u> Viršutinių kvėpavimo takų infekcija  <u>Dažnas</u> Pneumonija <sup>◇</sup> , gripas, bronchitas, sinusitas, šlapimo takų infekcija	<u>Dažnas</u> Pneumonija <sup>◇</sup> , sepsis <sup>◇</sup> , plaučių infekcija, bronchitas, gastroenteritas, sinusitas, šlapimo takų infekcija, celiulitas <sup>◇</sup>
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	<u>Labai dažnas</u> Naviko paūmėjimas <sup>^</sup>  <u>Dažnas</u> Plokščiųjų ląstelių odos karcinoma <sup>◇,^,+</sup>	<u>Dažnas</u> Bazinių ląstelių karcinoma <sup>^,◇</sup>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◇</sup> , anemija <sup>◇</sup> , trombocitopenija <sup>^</sup> , leukopenija <sup>**</sup> limfopenija <sup>***</sup>	<u>Labai dažnas</u> Neutropenija <sup>^,◇</sup>  <u>Dažnas</u> Anemija <sup>◇</sup> , trombocitopenija <sup>^</sup> , febrilinė neutropenija <sup>◇</sup> , pancitopenija, leukopenija <sup>**</sup> , limfopenija <sup>***</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Sumažėjęs apetitas, hipokalemija \  <u>Dažnas</u> Hipofosfatemija, dehidratacija	<u>Dažnas</u> Dehidratacija, hiperkalcemija <sup>◇</sup> , hipokalemija, hipofosfatemija, hiperurikemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Depresija, nemiga	
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Galvos skausmas, svaigulys  <u>Dažnas</u> Periferinė sensorinė neuropatija, disgeuzija	<u>Dažnas</u> Apalpimas
<b>Širdies sutrikimai</b>	<u>Nedažnas</u> Aritmija <sup>◇</sup>	
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Hypotension	<u>Dažnas</u> Plaučių embolija <sup>^,◇</sup> , hipotenzija
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Dispneja <sup>◇</sup> , kosulys <u>Dažnas</u> Burnos ir ryklės skausmas, disfonija	<u>Dažnas</u> Dispneja <sup>◇</sup>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Pilvo skausmas <sup>◇</sup> , viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas, dispepsija  <u>Dažnas</u> Viršutinės pilvo dalies skausmai, stomatitas, burnos džiūvimas	<u>Dažnas</u> Pilvo skausmas <sup>◇</sup> , viduriavimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Išbėrimas <sup>*</sup> , niežėjimas  <u>Dažnas</u> Odos sausmė, naktinis prakaitavimas, eritema	<u>Dažnas</u> Išbėrimas <sup>*</sup> , niežėjimas

<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Raumenų spazmai, nugaros skausmas, artralgija  <u>Dažnas</u> Galūnių skausmas, raumenų silpnumas, raumenų ir kaulų skausmai, mialgija, kaklo skausmas	<u>Dažnas</u> Raumenų silpnumas, kaklo skausmas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		<u>Dažnas</u> Ūminis inkstų pažeidimas <sup>o</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Karščiavimas, nuovargis, astenija, periferinė edema  <u>Dažnas</u> Negalavimas, šaltkrėtis	<u>Dažnas</u> Nuovargis, astenija
<b>Tyrimai</b>	<u>Labai dažnas</u> Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas  <u>Dažnas</u> Sumažėjęs svoris, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	

<sup>o</sup>žr. 4.8 skyriaus poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

Algoritmas, taikomas folikulinei limfomai:

Kontroliuojamas 3 fazės tyrimas:

- NHL-007 NR – visos gydymo metu pasireiškiančios NR, nustatytos  $\geq 5,0\%$  lenalidomido / rituksimabo grupės tiriamųjų, ir mažiausiai 2,0% didesnis dažnis (%) Len grupėje, palyginti su kontroline grupe – (saugumo populiacija)
- NHL-007 3 ar 4 laipsnio NRV – visos 3 ar 4 laipsnio gydymo metu pasireiškiančios NR, nustatytos mažiausiai 1,0% lenalidomido / rituksimabo grupės tiriamųjų, ir mažiausiai 1,0% didesniu dažniu Len grupėje, palyginti su kontroline grupe – (saugumo populiacija)
- NHL-007 sunkios NRV- visos sunkios gydymo metu pasireiškiančios NRV, nustatytos mažiausiai 1,0% lenalidomido / rituksimabo grupės tiriamųjų, ir mažiausiai 1,0% didesnis dažnis lenalidomido / rituksimabo grupėje, palyginti su kontroline grupe – (saugumo populiacija)

FL vienos grupės- 3 fazės tyrimas:

- NHL-008 NRV- visi gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 5,0\%$  tiriamųjų
- NHL-008 3 ar 4 laipsnio NRV- visi 3 ar 4 laipsnio gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 1,0\%$  tiriamųjų
- NHL-008 sunkios NRV- visi sunkūs gydymo metu pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai, nustatyti  $\geq 1,0\%$  tiriamųjų

<sup>o</sup>Sunkiems priskirti nepageidaujami reiškiniai, nustatyti folikulinės limfomos klinikinių tyrimų metu

+ Taikoma tik sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą

\* Bėrimas apima šiuos PT: bėrimas ir makulopapulinis bėrimas of rash and rash maculo-papular

\*\*Leukopenija apima šiuos PT: leukopenija ir sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius

\*\*\*Limfopenija apima šiuos PT: limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius

### 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.

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

<b>Organų sistemos klasė / pageidautinas</b>	<b>Visos NR / dažnis</b>	<b>3–4-ojo laipsnio NR / dažnis</b>
<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>Retas</u> Naviko lizės sindromas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Įgyta hemofilija	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija^  <u>Dažnis nežinomas</u> Solidinio organo transplantanto atmetimas	<u>Retas</u> Anafilaksinė reakcija^
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	<u>Dažnas</u> Hipertirozė	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	<u>Nedažnas</u> Plautinė hipertenzija	<u>Retas</u> Plautinė hipertenzija  <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 perforacija)^
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</b>	<u>Dažnis nežinomas</u> Ūminis kepenų nepakankumas^, toksinis hepatitas^, citolizinis hepatitas^, cholestazinis hepatitas^, mišrus citolizinis ir (arba) cholestazinis hepatitas^	<u>Dažnis nežinomas</u> Ūminis kepenų nepakankumas^, toksinis hepatitas^
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		<u>Nedažnas</u> Angioneurozinė edema  <u>Retas</u> Stivens-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“

### 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 myeloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido deriniu su bortezomibu ir deksametazonu

4 laipsnio neutropenija RVd grupėje pastebėta rečiau nei Rd lyginamojoje grupėje (2,7 % ir 5,9 %) SWOG S0777 tyrime. 4 laipsnio febrilinės neutropenijos dažnis RVd grupėje buvo panašus kaip ir Rd grupėje (0,0 % ir 0,4 %).

3 ar 4 laipsnio neutropenija RVd grupėje pastebėta rečiau nei Rd lyginamojoje grupėje (17,2 % ir 9,4 %).

#### Naujai diagnozuota dauginė mieloma: pacientai, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydomi lenalidomido ir deksametazono deriniu

Lenalidomido ir deksametazono 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 deksametazono 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 (11,1 %).

#### 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).

#### Mielodisplaziniiais sindromais sergantys pacientai

Mielodisplaziniiais 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 3 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 3 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 2 fazės tyrimo metu). 3-ojo ar 4-ojo laipsnio febrilinės neutropenijos epizodai nustatyti 6,0 % lenalidomidu gydytų pacientų, palyginti su 2,4 % kontrolinės grupės pacientų.

#### Folikuline limfoma sergantys pacientai

Lenalidomido ir rituksimabo derinys sergantiesiems folikuline limfoma yra susijęs su didesniu 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenijos dažniu (50,7 % lenalidomidu / rituksimabu gydytų pacientų, palyginti su 12,2 % placebo / rituksimabu gydytų pacientų). Visais atvejais 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija išnyko nutraukus vartojimą, sumažinus dozę ir (arba) taikant palaikomąją priežiūrą granulocitų kolonijas stimuliuojančiais faktoriais. Taip pat nedažnai pasireiškė febrilinė neutropenija (2,7 % lenalidomidu / rituksimabu gydytų pacientų, palyginti su 0,7 % placebo / rituksimabu gydytų pacientų).

Lenalidomido ir rituksimabo derinys taip pat yra susijęs su didesniu 3-iojo arba 4-ojo laipsnio trombocitopenijos dažniu (1,4 % lenalidomidu / rituksimabu gydytų pacientų, palyginti su 0 % placebo / rituksimabu gydytų 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 mielodisplaziniiais 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 dantenų, hemorojinis kraujavimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos); inkstų ir šlapimo takų sutrikimai (hematurija); sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos (sumušimas) bei kraujagyslių sutrikimai (echimozė).

#### Alerginės reakcijos ir sunkios odos reakcijos

Vartojant lenalidomidą nustatyti alerginių reakcijų, tarp jų angioneurozinės edemos, anafilaksinės reakcijos, bei sunkių odos reakcijų, įskaitant SJS, TEN ir VRESS, atvejai. Literatūroje nurodyta

galima kryžminė reakcija tarp lenalidomido ir talidomido. Pacientams, kuriems anksčiau vartojant talidomidą pasireiškė sunkus išbėrimas, 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 deksametazonu, 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 lizės sindromas

MCL-002 tyrime maždaug 10 % lenalidomidu gydytų pacientų pasireiškė NPR, palyginti su 0 % kontroline grupe. Dauguma reiškinų nustatyti 1 ciklo metu, visi buvo įvertinti kaip susiję su gydymu ir dauguma nustatytų reiškinų 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 NLS nustatytas vienam pacientui kiekvienoje iš dviejų gydymo grupių. MCL-001 pagalbiniam tyrime maždaug 10 % tiriamųjų pasireiškė NPR; visi nustatyti reiškiniai buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio ir susiję su gydymu. Dauguma reiškinų nustatyti 1 ciklo metu. MCL-001 tyrime NLS nenustatyta (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo NHL-007 metu NPR nustatyta 19 iš 146 (13,0 %) lenalidomido / rituksimabo grupės pacientų, palyginti su 1 iš 148 (0,7 %) placebo / rituksimabo grupės pacientų. Dauguma NPR (18 iš 19), nustatytų lenalidomido / rituksimabo grupėje, pasireiškė per pirmuosius du gydymo ciklus. Vienam FL

sergančiam pacientui iš lenalidomido / rituksimabo grupės pasireiškė 3-iojo laipsnio NPR reiškinys, o placebo / rituksimabo grupėje nebuvo nė vieno tokio paciento. Tyrime NHL-008 7 iš 177 (4,0 %) FL sergančių pacientų patyrė NPR; (3 pranešimai buvo apie 1-ojo laipsnio ir 4 pranešimai buvo apie 2-ojo sunkumo laipsnio atvejus); 1 pranešimas buvo apie įvertintą sunkų atvejį. Tyrime NHL-007 NLS pasireiškė 2 FL sergantiems pacientams (1,4 %) lenalidomido / rituksimabo grupėje, o placebo / rituksimabo FL sergančiųjų grupėje jų nebuvo; nė vienam pacientui nenustatytas 3-iojo ar 4-ojo laipsnio reiškinys. Tyrime NHL-008 NLS pasireiškė 1 FL sergančiam pacientui (0,6 %). Šis vienintelis reiškinys buvo apibūdintas kaip sunki, 3-iojo laipsnio nepageidaujama reakcija. Tyrimo NHL-007 metu nė vienam pacientui nereikėjo nutraukti gydymo lenalidomidu / rituksimabu dėl NPR ar NLS.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

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

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas 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 imonosupresantai. ATC kodas: L04AX04.

#### Veikimo mechanizmas

Lenalidomidas jungiasi tiesiogiai prie cereblono, kuris yra kulinų žiedo E3 ubikvitino ligazės fermentų komplekso komponentas, kurį sudaro pažeistos deoksiribonukleino rūgšties (DNR) jungiantis baltymas 1 (angl. *damage-binding protein 1*, DDB1), kulinas 4 (CUL4) ir kulinų 1 reguliatorius (Roc1). Hemopoeziniuose ląstelėse lenalidomido jungimasis prie cereblono sujungia baltymus *Aiolos* ir *Ikaros* – limfoidinius transkripcinius faktorius, sąlygojančius jų ubikvitinimą ir tolesnį skaidymą, kuris sukelia tiesioginį citotoksiškumą ir imunomoduliuojamąjį poveikį.

Konkrečiai, lenalidomidas slopina ir padidina tam tikrų hemopoezinių navikinių ląstelių proliferaciją (įskaitant DM plazmos naviko ląsteles, folikulinės limfomos navikų ląsteles bei tas ląsteles, kurių 5-oje chromosomoje yra delecijos) skatina T ląstelių ir NK (angl. *Natural Killer*) ląstelių ląstelinį imunitetą bei padidina NK, T ir NK T ląstelių skaičių. Nustatyta, kad esant MDS Del (5q), lenalidomidas selektyviai slopina nenormalų kloną didindamas Del (5q) ląstelių apoptozę. Lenalidomido ir rituksimabo derinys didina nuo antikūnų priklausomą ląstelių sąlygojamą citotoksiškumą (angl. *Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC) ir tiesioginę naviko apoptozę folikulinės limfomos ląstelėse.

Lenalidomido veikimo mechanizmas taip pat apima papildomą veiklą, pvz., antiangiogenines ir proeritropoezines savybes. Lenalidomidas slopina angiogenezę, blokuodamas endotelio ląstelių migravimą ir adheziją ir mikrokraujagyslių formavimąsi, didina CD34+ kamieninių ląstelių fetalinio hemoglobino gamybą, monocituose slopina prouždegiminių citokinų gamybą, pavyzdžiui, TNF- $\alpha$  ir IL-6.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lenalidomido veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant šešis 3 fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma, du 3 fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys recidyvine refrakterine daugine mieloma, vieną 3 fazės tyrimą, vieną 2 fazės mielodisplazinių sindromų tyrimą, vieną 2 fazės mantijos ląstelių limfomos tyrimą, vieną 3 fazės ir vieną 3b fazės iNHL 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 pogrupiuose.

Tyrimo rezultatai, naudojant iki 2016 m. vasario 1 d. turimus duomenis, pateikti 7 lentelėje.

#### **7 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	Lenalidomidas (N = 231)	Placebas (N = 229)
<b>IBLP pagal tyrėjus</b>		
IBLP laiko median <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>IBLP<sup>2e</sup></b>		
IBLP laiko median <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 (0,48, 0,78); &lt;0,001</b>	
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
BI laiko median <sup>a</sup> , mėnesiai (95% PI) <sup>b</sup>	<b>111,0 (101,8, NĮ)</b>	<b>84,2 (71,0, 102,7)</b>
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 (0,46, 0,81); &lt;0,001</b>	
<b>Stebėjimas</b>		
Mediana <sup>f</sup> (min., maks.), mėnesiai: visi išgyvenę pacientai	<b>81,9 (0,0, 119,8)</b>	<b>81,0 (4,1, 119,5)</b>

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

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

<sup>b</sup> 95% PI apie medianą.

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

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

<sup>e</sup> Žvalgomoji vertinamoji baigtis (IBLP2). Lenalidomidas, kurį vartojo tyrimieji 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.

**Remiantis duomenimis: surinktais iki 2009m. gruodžio 17d. ir 2016m. vasario 1d.**

### 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 ciklo 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 bortezomibu ir deksametazonu pacientams, kurie nėra tinkami kamieninių ląstelių transplantacijai

SWOG S0777 tyrimo metu vertintas pradinis gydymas prie lenalidomido ir deksametazono derinio pridėjus bortezomibą, po kurio buvo tęsiamas Rd iki ligos progresavimo, pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugine mieloma, kurie nėra tinkami transplantacijai arba kurie yra tinkami, bet jiems neketinama skubiai atlikti transplantacijos.

Lenalidomido, bortezomibo ir deksametazono (RVd) grupės pacientai vartojo 25 mg geriamojo lenalidomido per parą 1-14 dienomis, 1,3 mg/m<sup>2</sup> intraveninio bortezomibo 1, 4, 8 ir 11 dienomis ir 20 mg geriamojo deksametazono per parą 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 pasikartojančių 21 dienos ciklą dienomis iki aštuonių 21 dienos ciklą (24 savaites). Lenalidomido ir deksametazono (Rd) grupėje pacientams buvo skiriama per burną vartoti 25 mg lenalidomido per parą, 40 mg geriamojo deksametazono per parą 1, 8, 15 ir 22 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis iki šešių 28 dienų ciklo dienų (24 savaites). Abiejų grupių pacientai tęsė Rd vartojimą: 25 mg geriamojo lenalidomido per parą 1-21 dienomis ir 40 mg geriamojo deksametazono per parą 1, 8, 15 ir 22 pasikartojančio 28 dienų ciklo dienomis.

Gydymas turėjo būti tęsiamas iki ligos progresavimo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis tyrime buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP). Iš viso tyrime dalyvavo 523 pacientai, 263 pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti RVd grupei ir 260 pacientų Rd grupei. Demografinės ir su ligomis susijusios pradinės pacientų charakteristikos grupėse buvo panašios.

IBLP rezultatai, įvertinti IRAC pirminės analizės metu, surinkti iki 2015 m. lapkričio 5 d. (50,6 mėn. kontrolinis stebėjimas), parodė, kad ligos progresavimo arba mirties rizika buvo 24 % mažesnė RVd grupėje (SR = 0,76; 95 % PI 0,61; 0,94; p = 0,010). Bendro IBLP mediana RVd grupėje buvo 42,5 mėnesio (95 % PI 34,0; 54,8), palyginti su 29,9 mėnesio (95 % PI 25,6; 38,2) Rd grupėje. Nustatytas pranašumas, nepriklausomai nuo tinkamumo kamieninių ląstelių transplantacijai.

Tyrimo rezultatai, naudojant duomenis, gautus iki 2016 m. gruodžio 1 d., kai kontrolinio stebėjimo laiko mediana visiems išgyvenusiems tiriamiesiems buvo 69,0 mėnesio, pateikti 8 lentelėje. Nustatytas RVd grupės pranašumas, nepriklausomai nuo tinkamumo kamieninių ląstelių transplantacijai.

#### 8 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka

	Pradinis gydymas	
	RVd (3 savaitių ciklas x 8) (N = 263)	Rd (4 savaitių ciklas x 6) (N = 260)
<b>IRAC įvertintas IBLP (mėnesiais)</b>		
IBLP laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiais (95% PI) <sup>b</sup>	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
SR [95% PI] <sup>c</sup> ; p vertė <sup>d</sup>	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
<b>Bendras išgyvenamumas (mėnesiai)</b>		
BI laiko mediana <sup>a</sup> , mėnesiais (95% PI) <sup>b</sup>	89,1 (76,1, NĮ)	67,2 (58,4, 90,8)
SR [95% PI] <sup>c</sup> ; p vertė <sup>d</sup>	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
<b>Atsakas – n (%)</b>		
Bendras atsakas: PA, LGDA arba DA	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ LGDA	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Stebėjimas (mėnesiai)</b>		
Mediana <sup>c</sup> (min., maks.): visi pacientai	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

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

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

<sup>b</sup>Dvipusis vidutinio laiko 95% PI.

<sup>c</sup>Remiantis Kokso proporcingos rizikos modeliu, lyginančiu rizikos funkcijas, susijusias su nurodytomis pacientų grupėmis (RVd:Rd).

<sup>d</sup>P vertė paremta nestratifikuotu log-rank testu.

<sup>e</sup>Stebėsenos mediana buvo apskaičiuota nuo atsitiktinės atrankos dienos.

Remiantis duomenimis surinktais iki 2016 m. gruodžio 1 d.

Remiantis atnaujintais BI rezultatais, naudojant iki 2018 m. gegužės 1 d. rinktus duomenis (84,2 mėnesio kontrolinio stebėjimo mediana išgyvenusiems tiriamiesiems), ir toliau RVd grupėje BI išlieka

ilgesnis: SR = 0,73 (95 % PI 0,57; 0,94; p = 0,014). Tiriamųjų, išgyvenusių po 7 metų, dalis Rvd grupėje buvo 54,7 %, Rd grupėje – 44,7 %.

### Lenalidomido derinys deksametazonu pacientams, kurie nėra tinkami kamieninių ląstelių transplantacijai

Lenalidomido saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti 3 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 negalėjusi 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 9 lentelėje.

### **9 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<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>IBLP2<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>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	
Stebėjimas (mėnesiai)			
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 (ang. *Rd given until documentation of progressive disease*); Rd18 = lenalidomidas skiriamas ≤ 18 ciklų; SK = standartinė klaida; T = talidomidas; LGDA = labai geras dalinis atsakas, vs = palyginti su.

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

<sup>b</sup> 95% PI apie medianą.

<sup>c</sup> Remiantis Kokso proporcingos rizikos modelių, 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 vienamatis 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 3 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 (≤ 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 10 lentelėje.

**10 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>IBLP pagal tyrėjus – (mėnesiai)</b>			
IBLP 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>□</sup></b>			
IBLP2 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% CI]; 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 (NĮ)	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; NĮ = negalima įvertinti; BI = bendras išgyvenamumas; p = placebo; P = prednizonas; PL = progresuojanti liga; DA = dalinis atsakas; R = lenalidomidas; SL = stabili liga; LGDA = labai geras dalinis atsakas.

<sup>a</sup> Mediana pagrįsta Kaplano-Mejerio įverčiais

<sup>□</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, 3 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 3 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 lenalidomida/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. 11 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 savaitėmis (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 savaitėmis (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 **iškoduoti**, 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).

**11 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.)**

Įvertinimas	len/deks (N=353)	placebo/deks (N=351)	
<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	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, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001
Pilnas atsakas [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001

<sup>a</sup> Dvipusis „log rank“ testas, palyginantis išgyvenamumo kreives tarp gydymo grupių.

<sup>b</sup> 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: 3 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 2 fazės daugiacentrį, vienos grupės, atvirą 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.

**12 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 <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Nepriklausomumas nuo transfuzijos (≥ 182 days) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Nepriklausomumas nuo transfuzijos (≥ 56 days) #	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 <sup>∞</sup>	Netaikoma	Netaikoma	114,4
Hgb padidėjimo mediana, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Tiriamieji, gydyti 10 mg lenalidomido 21 pasikartojančių 28 dienų ciklų dienas

<sup>††</sup> 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

# Susiję su ≥ 1g/dL padidėjimu

<sup>∞</sup> Nepasiekta (t.y. mediana nepasiekta)

MDS-004 tyrimo metu gydant 10 mg lenalidomidu reikšmingai didesnė mielodisplaziniai 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 %) mielodisplaziniai 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 2 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.

### 13 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>		
Nuoseklusis „log rank“ testas, p vertė <sup>c</sup>	0,61 [0,44, 0,84] 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) [95,70, 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 = kamieninių ląstelių transplantacija; SL = stabilus ligos; 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 vienasmatės 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 nestratifikuotą imties dydžio didinimo „log-rank“ testą ir pirminės analizės nestratifikuotą „log-rank“ testą. Pusiausvyros koeficientai pagrįsti nustatytais reiškiniais trečiojo DSK posėdžio metu ir skirtumu tarp nustatytų ir tikėtinų reiškinų pirminės analizės metu. Pateikiama susijusi nuosekliai 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).

### Folikulinė limfoma

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

Lenalidomido vartojamo derinyje su rituksimabu veiksmingumas ir saugumas, palyginti su rituksimabo ir placebo vartojimu, buvo vertinami atliekant 3 fazės daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą kontroliuojamą tyrimą (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]), kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvine / refrakterine iNHL, įskaitant FL.

Iš viso mažiausiai 18 metų 358 pacientai, kuriems nustatyta histologiškai patvirtinta kraštinės zonos limfoma (angl. *Marginal zone lymphoma, MZL*) arba 1, 2 ar 3a laipsnio FL (CD20+ pagal srauto citometrinių arba histocheminių tyrimų), įvertinta tyrėjo arba vietinio patologo, buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti santykiu 1:1. Tiriamesiems anksčiau buvo taikoma mažiausiai viena ankstesnė sisteminė chemoterapija, imunoterapija arba chemoimunoterapija.

Geriamoji 20 mg lenalidomido dozė buvo skiriama kartą per parą, pirmosiomis 21 pasikartojančių 28 parų ciklų dienomis, 12 ciklų arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Rituksimabo dozė buvo 375 mg/m<sup>2</sup> kas savaitę 1 ciklo metu (1, 8, 15 ir 22 dienomis) ir kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ąją dieną nuo 2 iki 5 ciklo. Visi rituksimabo dozės skaičiavimai buvo pagrįsti paciento kūno paviršiaus plotu (KPP), naudojant faktinį paciento svorį.

Demografinės ir su ligomis susijusios pradinės pacientų charakteristikos šiose 2 gydymo grupėse buvo panašios.

Pagrindinis (pirminis) tyrimo tikslas buvo palyginti lenalidomido ir rituksimabo derinio veiksmingumą su rituksimabo ir placebo deriniu tiriamesiems, sergantiems recidyvine / refrakterine 1, 2 ar 3a laipsnio FL arba MZL. Veiksmingumas nustatytas remiantis IBLP kaip pirmine vertinamąja baigtimi, įvertinus IRC pagal 2007 m. Tarptautinės darbo grupės (angl. *International Working Group, IWG*) kriterijus, tačiau be pozitronų emisijos tomografijos (PET).

Antriniai tyrimo tikslai buvo palyginti lenalidomido derinio su rituksimabu ir rituksimabo derinio su placebo saugumą. Kiti antriniai tikslai buvo palyginti lenalidomido derinio su rituksimabu ir rituksimabo derinio su placebo veiksmingumą, naudojant kitus veiksmingumo rodiklius: bendrą atsako dažnį (BAD), PA dažnį ir atsako trukmę (AT), remiantis 2007 IWG be PET ir BI.

Visos populiacijos, įskaitant sergančiuosius FL ir MZL, rezultatai parodė, kad esant 28,3<sup>o</sup> mėnesio kontrolinio stebėjimo medianai, įvykdyta tyrimo pirminė IBLP vertinamoji baigtis, rizikos santykis (RS) (95 % pasikliautinis intervalas [PI]) buvo 0,45 (0,33; 0,61), p vertė < 0,0001. Folikulinės limfomos populiacijos veiksmingumo rezultatai pateikiami 14 lentelėje.

**14 lentelė. Folikulinės limfomos veiksmingumo duomenų santrauka – tyrimas CC-5013-NHL-007**

	FL (N = 295)	
	Lenalidomidas ir rituksimabas (N = 147)	Placebas ir rituksimabas (N = 148)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) (EMA cenzūravimo taisyklės)</b>		
IBLP mediana <sup>a</sup> (95% PI) (mėnesiai)	39,4 (25,1, NĮ)	13,8 (11,2, 16,0)
Rizikos santykis [95% CI]	0,40 (0,29, 0,55) <sup>b</sup>	
p vertė	< 0,0001 <sup>c</sup>	

<b>Objektyvus atsakas<sup>d</sup> (PA +DA), n (%)</b> <i>(IRC, 2007 IWGRC)</i> 95 % PI <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
<b>Pilnas atsakas<sup>d</sup>, n (%)</b> <i>(IRC, 2007 IWGRC)</i> 95 % PI <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
<b>Atsako trukmė<sup>d</sup> (mediana) (mėnesiai)</b> 95% PI <sup>a</sup>	36,6 (24,9, NĮ)	15,5 (11,2, 250)
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>d,e</sup> (BI)</b>		
BI dažnis po 2 metų %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
Rizikos santykis [95% PI]	0,45 (0,22, 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Kontrolinis stebėjimas</b>		
Kontrolinio stebėjimo trukmės mediana (min., maks.), mėnesiai	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

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

<sup>b</sup> Rizikos santykis ir jo pasikliautinis intervalas buvo vertinami pagal nestratifikuoatą Kokso proporcingos rizikos modelį.

<sup>c</sup> p vertėparemta log-rank testu

<sup>d</sup> Antrinės ir žvalgomosios vertinamosios baigtys nėra α-kontroliuojamos

<sup>e</sup> Kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 28,6 mėnesio, R2 grupėje buvo 11 mirčių ir kontrolinėje grupėje – 24 mirtys.

<sup>f</sup> Tikslus binominio skirstinio pasikliautinis intervalas.

### Folikulinė limfoma pacientams, sunkiai pasiduodantiems gydymui rituksimabu

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

Į pradinį gydymo laikotarpį, kurį sudarė 12 ciklų gydymo lenalidomido ir rituksimabo deriniu, buvo įtraukti iš viso mažiausiai 18 metų 232 tiriamieji, kuriems nustatyta histologiškai patvirtinta FL (1, 2, 3a laipsnio arba MZL), įvertinta tyrėjo arba vietinio patologo. Tiriamieji, kurie pasiekė PA/PAn, DA arba SL iki indukcinio gydymo laikotarpio pabaigos, buvo atsitiktinių imčių būdu įtraukti į palaikomojo gydymo laikotarpį. Visiems įtrauktiems tiriamiesiems turėjo būti taikyta mažiausiai viena ankstesnė sisteminė limfomos terapija. Priešingai nei tyrime NHL-007, tyrime NHL-008 dalyvavo pacientai, kurie buvo atsparūs gydymui rituksimabu (atsako nebuvo arba liga pasikartojė per 6 gydymo rituksimabu mėnesius arba kurie buvo dvigubai atsparūs rituksimabui ir chemoterapijai).

Įvadinio gydymo laikotarpiu 20 mg lenalidomido dozė buvo skiriama kartą per parą, 1-21 pasikartojančių 28 parų ciklų dienomis, iki 12 ciklų arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba pacientui atšaukus informuoto asmens sutikimą, arba iki ligos progresavimo. Rituksimabo dozė buvo 375 mg/m<sup>2</sup> kas savaitę 1 ciklo metu (1, 8, 15 ir 22 dienomis) ir kas antro 28 dienų ciklo (3, 5, 7, 9 ir 11 ciklų) 1-ąją dieną iki 12 gydymo ciklų. Visi rituksimabo dozės skaičiavimai buvo pagrįsti paciento kūno paviršiaus plotu (KPP) ir faktiniu svoriu.

Pateikti duomenys pagrįsti tarpine analize, kurioje daugiausia dėmesio skiriama vienos grupės indukcinio gydymo laikotarpiui. Veiksmingumo nustatymas pagrįstas BAD, remiantis geriausiu atsaku kaip pirmine vertinamąja baigtimi, naudojant 1999 m. Tarptautinės darbo grupės atsako kriterijų (angl. *International Working Group Response Criteria, IWGRC*) modifikaciją. Antrinis tikslas buvo įvertinti kitus veiksmingumo parametrus, pvz., AT.

#### **15 lentelė. Bendrų veiksmingumo duomenų santrauka (indukcinio tyrimo laikotarpis) – tyrimas CC-5013-NHL-008**

	Visi tiriamieji	FL tiriamieji
--	-----------------	---------------



	Iš viso N=187 <sup>a</sup>	Rituksimabas neveiksmingas: Taip N=77	Rituksimabas neveiksmingas : Ne N=110	Iš viso N=148	Rituksimabas neveiksmingas: Taip N=60	Rituximabas neveiksmingas: Ne N=88
BAD, n (%) (PA+PAn+DA)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
PAD, n (%) (PA+PAn)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius</b>	<b>N=127</b>	<b>N=45</b>	<b>N=82</b>	<b>N=104</b>	<b>N=35</b>	<b>N=69</b>
<b>% tiriamųjų, kuriems buvo AT<sup>b</sup> ≥ 6 mėnesiai (95% PI)<sup>c</sup></b>	<b>93,0 (85,1, 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0, 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9, 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5, 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8, 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0, 97,9)</b>
<b>% tiriamųjų, kuriems buvo AT<sup>b</sup> ≥ 12 mėnesių (95% PI)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4, 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2, 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5, 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5, 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0, 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8, 91,0)</b>

PI = pasikliautinis intervalas; AT = atsako trukmė; FL = folikulinė limfoma

<sup>a</sup> Pirminė šio tyrimo analizės populiacija yra įvadinio gydymo veiksmingumui vertinti tinkama (IVIT) populiacija

<sup>b</sup> Atsako trukmė apibrėžiama kaip laikas (mėnesiai) nuo pradinio atsako (bent DA) iki nustatytos ligos progresavimo arba mirties, priklausomai nuo to, kas įvyks pirmiau.

<sup>c</sup> Statistika gauta Kaplano-Mejerio metodu. 95 % PI pagrįstas Greenwood formule.

Pastabos: analizė atlikta tik tiems tiriamiesiems, kuriems po įvadinio gydymo pirmosios dozės datos buvo pasiektas DA ar geresnis atsakas ir prieš bet kurį palaikomojo gydymo laikotarpį bei bet kurį tolesnį limfomos gydymą indukcinio laikotarpio. Procentas apskaičiuojamas pagal bendrą pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičių.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra (EVA) suteikė Lenalidomide Krka specifinio preparato leidimą, kuris taikomas visiems vaikų populiacijos pogrupiams, esant subrendusių B ląstelių navikų būklėms (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 0,1 N HCl tirpale.

### Absorbicija

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 absorbcija, 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* (<sup>14</sup>C) -lenalidomidą mažai jungėsi su plazmos baltymais, susijungusio su plazmos baltymais vaisto kiekis pacientų, sergančių daugine 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 lenalidomidą nėra metabolizuojamas citochromo P450 fermentų, o tai reiškia, kad lenalidomido skyrimas kartu su vaistiniaisiais preparatais, slopinančiais citochromo P450 fermentus, neturėtų sukelti metabolinės vaistinių preparatų sąveikos žmogui. *In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad lenalidomidą neturi slopinančio poveikio CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ar UGT1A1. Todėl, vartojant kartu su šių fermentų substratais, lenalidomidą kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos sukelti neturėtų.

*In vitro* tyrimai rodo, kad lenalidomidą 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 lenalidomidą 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.

Lenalidomidą prastai metabolizuojamas, 82 % nepakitusio lenalidomido dozės pašalinama su šlapimu. Hidroksi-lenalidomidą ir N-acetil-lenalidomidą 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 daugine 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 iširta 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 beždžionėms 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 mirtinumą 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 čiulpu atrofiją), Kartotinas geriamo vaisto skyrimas beždžionėms po 1 ir 2 mg/kg/parą, tokią dozę skiriant iki 1 metų, sukėlė grįžtamus pokyčius kaulų čiulpu 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 dozę. 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

Manitolis (E421)  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos  
Vyno rūgštis (E334)  
Glicerolio dibehenatas

#### Kapsulės apvaskalas

*Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Indigokarminas (E132)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- juodasis geležies oksidas (E172)

*Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Indigokarminas (E132)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- juodasis geležies oksidas (E172)

*Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)

Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- povidonas  
- titano dioksidas (E171)

*Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Indigokarminas (E132)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- povidonas  
- titano dioksidas (E171)

*Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Indigokarminas (E132)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- juodasis geležies oksidas (E172)

*Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Indigokarminas (E132)  
Užrašo rašalas:  
- šelakas (E904)  
- juodasis geležies oksidas (E172)

*Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės*

Hipromeliozė  
Karagenanas (E407)  
Kalio chloridas (E508)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Užrašo rašalas:

- šelakas (E904)
- povidonas
- titano dioksidas(E171)

## **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**

Nulupama dalomoji lizdinė plokštelė (OPA/Al/PVC//PET/Al), kurioje yra 7 x 1 ar 21 x 1 kietosios kapsulės kalendorinėje pakuotėje, dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **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.

Dirbdami su lizdine plokštele arba kapsule, sveikatos priežiūros specialistai ir globėjai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaistinio preparato nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaramą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nuplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima (žr. 4.4 skyrių).

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

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

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

*Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/002

*Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/004

*Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/006

*Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/007

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/008

*Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/009

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/010

*Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/011

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/012

*Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės*

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/013

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/014

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

Registravimo data 2021 m. vasario 11 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

**II PRIEDAS  
REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

KRKA - FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Kroatija

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

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

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

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

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

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP 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, SKIRTI 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.

### **• 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 vaistinio preparato skyrimą (ir arba jei reikia, suderinus su nacionalinėmis

kompetentingomis institucijomis, prieš išdavimą) visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie galės skirti (ar išduoti) Lenalidomide Krka, gaus informacijos gydytojui pakuotę, kurioje yra:

- Mokomasis sveikatos priežiūros specialisto rinkinys
  - Mokomosios brošiūros pacientams
  - Paciento kortelės
  - Preparato charakteristikų santrauka (PCS) ir pakuotės lapelis bei ženklavimas
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 pakuotės turinio, skirto kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus galutinį tekstą 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.

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

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

Mokomajame sveikatos priežiūros specialisto rinkinyje bus šie elementai:

- Trumpas lenalidomido aprašymas ir jo patvirtinta indikacija
- Dozavimas
- Didžiausia gydymo skyrimo trukmė
  - 4 savaitių gydymas vaisingoms moterims
  - 12 savaitių gydymas nevaisingiems (-oms) vyrams ir moterims
- Būtinybė vengti vaistinio preparato ekspozicijos vaisiaus organizme dėl lenalidomido teratogeninio poveikio gyvūnams ir tikėtino teratogeninio lenalidomido poveikio žmonėms
- Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams ir globėjams, kaip ruošti Lenalidomide Krka lizdinę plokštelę arba kapsulę
- Sveikatos priežiūros specialisto įsipareigojimai, susiję su Lenalidomide Krka paskyrimu
  - Poreikis teikti išsamius patarimus ir konsultacijas pacientams
  - Pacientai turi sugebėti laikytis Lenalidomide Krka saugaus vartojimo reikalavimų
  - Poreikis duoti pacientams atitinkamą paciento brošiūrą ir paciento kortelę
- Saugumo patarimai, galiojantys visiems pacientams
  - Nebereikalingo vaisto sunaikinimas
  - Vietiniai šaliai specifiški veiksmai, reikalingi skiriamo Lenalidomide Krka išdavimui suderinti
  - Naviko paūmėjimo reakcijos rizikos 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 amenoreja) ir tinkamos kontracepcijos apibrėžimas
  - Neštumo nustatymo tyrimų režimas
    - Patarimas dėl tinkamų testų
    - Prieš gydymo pradžią
    - Gydymo metu, remiantis kontracepcijos metodu
    - Gydymui pasibaigus
  - Poreikis nutraukti Lenalidomide Krka nedelsiant atsiradus įtarimui dėl neštumo
  - Poreikis pranešti gydančiam gydytojui nedelsiant atsiradus įtarimui dėl neštumo
- 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)
  - Gydytojo Lenalidomide Krka metu
  - Mažiausiai 7 dienas po paskutinės dozės.
- Jei jo partnerė pastoja, kol jis vartoja Lenalidomide Krka ar praėjus nedaug laiko nuo Lenalidomide Krka vartojimo nutraukimo, jis nedelsiant turi pranešti savo gydančiam gydytojui
- **Reikalavimai nėštumo metu**
  - Nurodymas nutraukti Lenalidomide Krka vartojimą nedelsiant atsiradus įtarimui dėl pacientės nėštumo
  - Poreikis kreiptis teratologijos srityje dirbančio gydytojo konsultacijos ir kad jis įvertintų situaciją ir patartų
  - Vietiniai kontaktiniai duomenys pranešimui apie bet kokią įtariamą nėštumą
  - Pranešimo apie nėštumo 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 gydymo pradžioje.
- Pranešimo apie nepageidaujamą reakciją formos.

### **Mokomosios brošiūros pacientams**

Pacientų mokomosiose brošiūrose turėtų būti:

- 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 Lenalidomide Krka išdavimui suderinti
- Kad pacientai negali duoti Lenalidomide Krka jokiam kitam asmeniui
- Kad pacientas negali būti kraujo donoru gydymo metu (įskaitant vartojimo pertraukas) ir mažiausiai 7 dienas po gydymo Lenalidomide Krka nutraukimo
- Kad pacientas turi pranešti savo gydytojui apie bet kokią nepageidaujamą reiškinį

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 pradžia
  - Gydymo metu mažiausiai kas 4 savaites, nebent jai yra patvirtinta kiaušintakių sterilizacija
  - Po gydymo pabaigos
- Poreikis nutraukti Lenalidomide Krka nedelsiant atsiradus įtarimui dėl nėštumo
- Poreikis pranešti gydančiam gydytojui nedelsiant 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)
  - Gydytojo Lenalidomide Krka
  - Mažiausiai 7 dienas po paskutinės dozės
- Kad jei jo partnerė pastoja, jis turi nedelsiant pranešti savo gydančiam gydytojui
- Pacientas negali būti sėklos arba spermos donoru gydymo metu (įskaitant vartojimo pertraukas) ir mažiausiai 7 dienas po gydymo Lenalidomide Krka nutraukimo.

**Paciento kortelė**

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- Patvirtinimas, kad tinkamas konsultavimas buvo įvykdytas
- Vaisingumo būklės patvirtinimas
- Nėštumo testų datos ir rezultatai

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

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS**

### **DĖŽUTĖ**

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

Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2,5 mg lenalidomido.

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

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

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

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

EXP

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

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 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**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplēsti ir sulenkkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS**

### **DĖŽUTĖ**

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

Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 5 mg lenalidomido.

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

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

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

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

EXP

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

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 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**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 5 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplēsti ir sulenkkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS**

### **DĖŽUTĖ**

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

Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 7,5 mg lenalidomido.

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

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

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

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

EXP

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

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 7,5 mg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplēsti ir sulenkkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS**

### **DĖŽUTĖ**

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

Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2,5 mg lenalidomido.

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

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

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

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

EXP

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



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŪYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/007

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 10 mg

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

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

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

PC  
SN  
NN

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

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 10 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplēsti ir sulenkkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 15 mg lenalidomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/009

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 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**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 15 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplēsti ir sulenkkti
2. Nulupti

Pirmadienis

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 20 mg lenalidomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/011

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/012

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 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**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 20 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplėšti ir sulenkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės

lenalidomidas

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

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 25 mg lenalidomido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

kietoji kapsulė

7 x 1 kietoji kapsulė

21 x 1 kietoji kapsulė

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ 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 Lenalidomide Nėštumo prevencijos programos sąlygų.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŖYMĖJIMO NUMERIS**

7 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/013

21 x 1 kietoji kapsulė: EU/1/20/1519/014

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lenalidomide Krka 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**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lenalidomide Krka 25 mg kapsulės

lenalidomidas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

KRKA

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1. Atplėšti ir sulenkti
2. Nulupti

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės**  
**Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės**  
lenalidomidas

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

## **1. Kas yra Lenalidomide Krka ir kam jis vartojamas**

### **Kas yra Lenalidomide Krka**

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

### **Kam Lenalidomide Krka vartojamas**

Lenalidomide Krka vartojamas suaugusiems, sergantiems:

- daugine mieloma
- mielodisplaziniais sindromais
- mantijos ląstelių limfoma
- folikuline limfoma

### **Dauginė mieloma**

Dauginė mieloma yra tam tikro tipo vėžys, veikiantis tam tikros rūšies baltąsias kraujo ląsteles, kurios vadinamos 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 pacientams, kurie buvo atlikta kaulų čiulpu transplantacija

Palaikomasis gydymas tik Lenalidomide Krka taikomas kai paciento būklė pakankamai atsistato po kaulų čiulpu transplantacijos.

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

L Lenalidomide Krka vartojamas kartu su kitais vaistais. pvz.:

- chemoterapijos vaistu, vadinamu bortezomib
- vaistu nuo uždegimo, vadinamu deksametazonu
- chemoterapijos vaistu, vadinamu melfalanu, ir
- imunosupresiniu vaistu, vadinamu prednisonu.

Šiuos vaistus vartosite gydymo pradžioje, po to gydymą tęsite vien Lenalidomide Krka.

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

Lenalidomide Krka vartojamas kartu su vaistu nuo uždegimo, vadinamu deksametazonu.

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

#### **Mielodisplaziniai sindromai (MDS)**

MDS yra grupė įvairių kraujo ir kaulų čiulpų 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.

Lenalidomide Krka 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 čiulpų ląstelių anomalija, vadinama „izoliuota 5q delecijos citogenetine anomalija“. Tai reiškia, kad Jūsų organizme gaminama nepakankamai sveikų kraujo ląstelių;
- prieš tai taikyti kiti gydymo būdai nėra tinkami arba pakankamai veiksmingi.

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

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

#### **Mantijos ląstelių limfoma (MLL)**

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.

Lenalidomide Krka vartojamas vienas suaugusiųjų pacientų, kurie anksčiau gydyti kitais vaistais, gydymui.

#### **Folikulinė limfoma (FL)**

FL yra lėtai augantis vėžys, paveikiantis B limfocitus. Tai yra tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios padeda organizmui kovoti su infekcija. Sergant FL, gali susikaupti per didelis šių B limfocitų kiekis kraujyje, kaulų čiulpuose, limfmazgiuose ir blužnyje.

Lenalidomide Krka vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu rituksimabu, suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau gydyta folikuline limfoma, gydyti.

#### **Kaip veikia Lenalidomide Krka**

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

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

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Lenalidomide Krka

**Atidžiai perskaitykite visų vaistų, kurių reikia vartoti kartu su Lenalidomide Krka, pakuotės lapelius, prieš pradėdami gydymą Lenalidomide Krka.**

### **Lenalidomide Krka vartoti negalima:**

- jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, **nes Lenalidomide Krka 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, Lenalidomide Krka nevirtokite. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

**Pasitarkite su Jūsų gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Lenalidomide Krka, 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 Lenalidomide Krka 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 Lenalidomide Krka 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
- praėityje jums pasireiškė keli iš šių simptomų: išplitęs išbėrimas, odos paraudimas, aukšta kūno temperatūra, į gripą panašūs simptomai, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, neįprasti kraujo tyrimų rezultatai (eozinofilija), limfmazgių padidėjimas – tai yra sunkios odos reakcijos, vadinamos reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu, požymiai (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei kurios nors iš šių sąlygų tinka Jums, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami gydymą.

Nedelsdami kreipkitės į Jūsų gydytoją arba slaugytoją, jeigu kuriuo nors metu gydymo laikotarpiu arba užbaigus gydymą:

- pradėtumėte neaiškiai matyti, apaktumėte arba jums pradėtų dvejetainis akyse, būtų sunku kalbėti, pasireikštų rankų ar kojų silpnumas, pasikeistų eisena arba sutriktų pusiausvyra, pasireikštų nuolatinis tirpulis, sumažėtų jautrumas arba kuri nors kūno dalis pasidarytų visiškai nejautri, prarastumėte atmintį arba pasireikštų sumišimo būseną. Visi šie reiškiniai gali būti rimto galvos smegenų veiklos sutrikimo, kuris gali būti mirtinas, vadinamo progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), simptomai. Jeigu jautėte šiuos simptomus dar prieš pradėdami gydymą Lenalidomide Krka, pasakykite savo gydytojui, jeigu jie kaip nors pasikeistų.
- imtumėte dusti, jaustumėte nuovargį, svaigulį, skausmą krūtinėje, greitesnį širdies ritmą arba Jums sutintų kojos ar kulkšnys. Tai gali būti sunkaus sutrikimo, vadinamo plautine hipertenzija, simptomai (žr. 4 skyrių).

### **Tyrimai ir patikros**

Prieš gydymą ir gydymo Lenalidomide Krka metu Jums reguliariai bus atliekami kraujo tyrimai, nes Lenalidomide Krka 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.

Prieš pradėdant gydymą lenalidomidu ir gydymo metu Jums gali atlikti tyrimus, siekiant įvertinti, ar Jums nėra širdies ir plaučių sutrikimo požymių.

#### Pacientams, sergantiems MDS, kurie vartoja Lenalidomide Krka

Jeigu sergate MDS, Jums gali išsivystyti labiau progresavusi liga, vadinama ūmine mieloidine leukemija (ŪML). Taip pat nežinoma, ar Lenalidomide Krka daro įtaką ŪML išsivystymui. Todėl gydytojas atliks tyrimus, skirtus patikrinti, ar yra požymių, leidžiančių tiksliau numatyti tikimybę Jums susirgti ŪML gydymo Lenalidomide Krka metu.

#### Pacientams, sergantiems MLL ir vartojantiems Lenalidomide Krka

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.

#### Pacientams, sergantiems FL, vartojantiems Lenalidomide Krka

Gydytojas paprašys Jūsų atlikti kraujo tyrimą:

- prieš pradėdant gydymą
- vieną kartą per savaitę pirmąsias 3 gydymo savaites (1 ciklo metu)
- po to kas 2 savaites 2-ojo, 3-ojo ir 4-ojo ciklą metu (daugiau informacijos žr. 3 skyriuje „Gydymo ciklas“)
- Po to jis bus atliekamas kiekvieno ciklo pradžioje ir mažiausiai kas 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 Lenalidomide Krka 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 donorystė**

Gydymo metu ir mažiausiai 7 dienas po gydymo Jūs negalite būti kraujo donoru.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Lenalidomide Krka 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 pradėdant gydymą gydytojas atidžiai Jus ištirs.

#### **Kiti vaistai ir Lenalidomide Krka**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Taip yra dėl to, kad Lenalidomide Krka gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų



veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Lenalidomide Krka veikimui.

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

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

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

#### **Nėštumas**

##### Moterims, vartojančioms Lenalidomide Krka

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

##### Vyrams, vartojantiems Lenalidomide Krka

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

#### **Žindymas**

Vartojant Lenalidomide Krka negalima žindyti, kadangi nežinoma, ar Lenalidomide Krka išsiskiria į žindyvės pieną.

#### **Kontracepcija**

##### Moterims, vartojančioms Lenalidomide Krka

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, mažiausiai kas 4 savaites gydymo metu ir mažiausiai 4 savaites po gydymo pabaigos), nebent yra patvirtinta, kad Jūsų kiaušintakiai buvo perrišti ir blokuoti, kad kiaušinėliai nepasiektų gimdos (kiaušintakių sterilizacija)

IR

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

##### Vyrams, vartojantiems Lenalidomide Krka

Lenalidomide Krka patenka į spermą. Jei Jūsų partnerė yra nėščia arba vaisinga ir nenaudoja veiksmingos kontracepcijos, turite naudotis prezervatyvais gydymo metu ir mažiausiai 7 dienas po gydymo nutraukimo, net jei Jums atlikta vazektomija.

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

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

### **3. Kaip vartoti Lenalidomide Krka**

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

- Pacientams, kurių negalima gydyti kaulų čiulpų transplantacija ir kurie anksčiau gavo kitoki gydymą, dauginė mielomai gydyti Lenalidomide Krka yra vartojamas kartu su kitais vaistais (žr. 1 skyrių „Kas yra Lenalidomide Krka ir kam jis vartojamas“).
- Daugine mieloma sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta kaulų čiulpų transplantacija, arba pacientams, sergantiems MDS arba MLL, gydyti Lenalidomide Krka vartojamas vienas.
- Lenalidomide Krka vartojamas folikulinei limfomai gydyti, jis vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu rituksimabu.

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

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

### **Gydymo ciklas**

Lenalidomide Krka vartojamas tam tikromis dienomis 3 savaites (21 dieną).

- Kiekvienas 21 dienos laikotarpis vadinamas „gydymo ciklu“.
- Priklausomai nuo ciklo dienos, vartosite vieną arba kelis vaistus. Tačiau kai kuriomis dienomis nevertosite nė vieno vaisto.
- Pabaigę kiekvieną 21 dienos ciklą, per kitą 21 dieną turite pradėti naują „ciklą“.

### **ARBA**

Lenalidomide Krka 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 nevertosite nė vieno vaisto.
- Pabaigę kiekvieną 28 dienų ciklą, per kitas 28 dienas turite pradėti naują „ciklą“.

### **Kiek Lenalidomide Krka reikia vartoti**

Prieš pradėdant gydymą, gydytojas Jums pasakys:

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

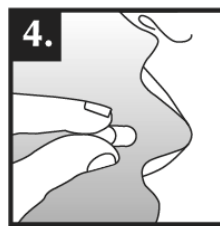
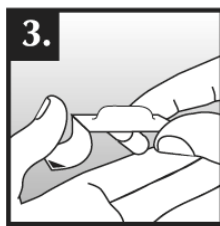
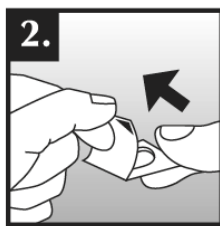
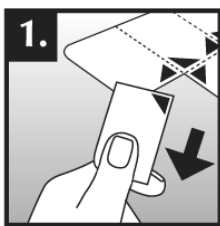
### **Kaip ir kada išgerti Lenalidomide Krka**

- Nurykite kapsules nepažeistas, geriausia užsigėrdami vandeniu.
- Kapsulių negalima atidaryti, laužyti ar kramtyti. Jei iš perlaužtos Lenalidomide Krka kapsulės miltelių pateko ant odos, nedelsdami gerai nuplaukite odą vandeniu su muilu.
- Ruošdami lizdinę plokštelę arba kapsulę, sveikatos priežiūros specialistai, globėjai ir šeimos nariai turi mūvėti vienkartinės pirštines. Po to pirštines reikia nusiimti atsargiai, kad vaisto nepatektų ant odos, įdėti į hermetiškai uždaromą plastikinį polietileninį maišelį ir pašalinti laikantis vietinių reikalavimų. Tada reikia gerai nusiplauti rankas vandeniu su muilu. Moterims, kurios yra nėščios arba įtaria, kad galbūt yra nėščios, lizdinės plokštelės arba kapsulės ruošti negalima.
- Kapsulės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.
- Lenalidomide Krka kapsules turite vartoti nustatytais dienomis apytikriai tuo pačiu laiku.

### **Kaip vartoti šį vaistą**

Norėdami išimti kapsulę iš lizdinės plokštelės:

1. Lizdinę plokštelę laikyti už kraštų ir atskirti vieną dalelę nuo likusios plokštelės lengvai plėšiant per aplink ją esančias perforacijas.
2. Patraukti už folijos krašto ir nuplėšti ją visiškai.
3. Išversti kapsulę į delną.
4. Kapsulę nurykite visą, geriausia užgeriant vandeniu.



### Gydymo Lenalidomide Krka trukmė

Lenalidomide Krka yra vartojamas gydymo ciklais, kiekvienas ciklas trunka 21 arba 28 dienas (žr. anksčiau „Gydymo ciklas“). Jūs turite tęsti gydymo ciklus, kol Jūsų gydytojas lieps Jums nutraukti gydymą.

### Ką daryti pavartojus per didelę Lenalidomide Krka dozę?

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

### Pamiršus pavartoti Lenalidomide Krka

Pamiršus pavartoti Lenalidomide Krka 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

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### Pastebėję bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį, nutraukite Lenalidomide Krka vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes Jums gali reikėti skubaus medicininio gydymo:

- Dilgėlinė, išbėrimas, akių, burnos arba veido patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas arba niežėjimas, kurie gali būti sunkių alerginių reakcijų, vadinamų angioneurozine edema ir anafilaksine reakcija, simptomai.
- Sunki alerginė reakcija, kuri gali prasidėti kaip išbėrimas vienoje srityje, bet gali kartu su plačiu odos lupimusi išplisti po visą kūną (Stivenso-Džonsono sindromas ir (arba) toksinė epidermio nekrolizė).
- Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, neįprasti kraujo tyrimų rezultatai (eozinofilija), padidėję limfmazgiai ir kitų kūno organų pakenkimai (reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, dar vadinama DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromu). Taip pat žr. 2 skyrių.

### Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui:

- 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
- kaulų skausmas, raumenų silpnumas, sumišimas arba nuovargis, kurį gali sukelti didelis kalcio kiekis kraujyje.

Lenalidomide Krka gali sumažinti su infekcija kovojančių baltųjų kraujo ląstelių ir krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių (trombocitų) skaičių kraujyje, tai gali sukelti kraujavimo sutrikimus, kaip antai kraujavimą iš nosies ir kraujosruvas.

Be to, Lenalidomide Krka gali sukelti kraujo krešulių susidarymą venose (trombozę).

### **Kitas šalutinis poveikis**

Svarbu paminėti, kad nedaugeliui pacientų gali pasireikšti kitų tipų vėžys ir gydant Lenalidomide Krka ši rizika gali padidėti, todėl skirdamas Jums Lenalidomide Krka 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
- išbėrimas, niežulys
- mėšlungis, raumenų silpnumas, raumenų skausmai, kaulų skausmai, sąnarių skausmai, nugaros skausmas, galūnių skausmas
- generalizuotas tinimas, įskaitant rankų, kojų tinimą
- karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai, įskaitant karščiavimą, raumenų skausmus, galvos skausmą, ausų skausmą ir šaltkrėtį;
- nutirpimas, dilgsėjimas ar deginimo pojūtis odoje, skausmas rankose ir pėdose, svaigulys, drebulys
- apetito stoka, pakitęs skonio jautimas
- padidėjęs skausmas, naviko dydis arba paraudimas aplink naviką
- svorio kritimas
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, rėmuo
- mažas kalio arba kalcio ir (arba) natrio kiekis kraujyje
- skydliaukės aktyvumas mažesnis nei turėtų būti
- kojų skausmas (tai gali būti trombozės simptomas), skausmas krūtinėje ar dusulys (tai gali būti kraujo krešulių atsiradimo plaučiuose simptomas, vadinamas plaučių embolija)
- visų tipų infekcija, įskaitant aplink nosį esančių sinusų infekciją, plaučių ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją
- dusulys
- neryškus regėjimas
- akies drumstis (katarakta)
- inkstų funkcijos sutrikimai, pvz., inkstai blogai funkcionuoja (veikia) arba nepavyksta išlaikyti normalios inkstų funkcijos (veiklos)
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodikliai
- padidėję kepenų tyrimų rodikliai
- baltymo kiekio kraujyje pokyčiai, galintys sukelti arterijų patinimą (vaskulitą)
- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje (cukrinis diabetas)
- sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje
- galvos skausmas
- kraujavimas iš nosies
- odos sausumas
- depresija, pakitusi nuotaika, sutrikęs miegas
- kosulys
- kraujospūdžio sumažėjimas
- nežymus kūno diskomforto pojūtis, prasta savijauta
- žaizdos ir uždegimas burnoje, burnos džiūvimas
- dehidratacija.

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

- raudonųjų kraujo ląstelių destrukcija (hemolizinė mažakraujystė);
- tam tikrų tipų odos navikai;
- kraujavimas iš dantenu, skrandžio ar žarnyno;
- padidėjęs kraujospūdis, lėtas, dažnas ar nereguliarus širdies plakimas;
- dėl normalaus ir nenormalaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo padidėjęs tam tikros medžiagos kiekis;
- padidėjęs tam tikro tipo baltymo, rodančio uždegimą organizme, kiekis;
- patamsėjusi oda, odos spalvos pakitimas, atsirandantis dėl kraujavimo po oda, dažniausiai dėl kraujosruvos; krauju užpildytos odos patinimas; kraujosruva;

- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje;
- odos bėrimai, odos paraudimas, odos įtrūkimai, lupimasis ar nuėjimas sluoksniais, dilgėlinė;
- niežulys, padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas;
- pasunkėjęs rijimas, ryklės skausmas, su balso kokybe arba su balso pokyčiais susiję sutrikimai;
- sloga;
- žymus šlapimo kiekio padidėjimas ar sumažėjimas arba negebėjimas kontroliuoti, kada šlapintis;
- kraujas šlapime;
- dusulys, ypač gulint (tai gali būti širdies nepakankamumo simptomai);
- pasunkėjusi erekcija;
- insultas, alpimas, svaigimas (vidinės ausies sutrikimas, sukeliantis sukimosi pojūtį), laikinas sąmonės netekimas;
- krūtinės skausmas, plintantis į rankas, kaklą, žandikaulį, nugarą ar pilvą, prakaitavimo pojūtis ir dusulys, pykinimas arba vėmimas, kurie gali būti širdies priepuolio (miokardo infarkto) simptomai;
- raumenų silpnumas, energijos trūkumas;
- kaklo skausmas, skausmas krūtinėje;
- šaltkrėtis;
- sąnarių tinimas;
- sulėtėjęs ar blokuojamas tulžies tekėjimas iš kepenų;
- mažas fosfatų arba magnio kiekis kraujyje;
- pasunkėjęs kalbėjimas;
- kepenų pažeidimas;
- sutrikusi pusiausvyra, judėjimo sunkumas;
- kurtumas, spengimas ausyse (ūžesys);
- nervų skausmas, nemalonus neįprastas pojūtis, ypač liečiant;
- geležies perteklius organizme;
- troškulys;
- sumišimas;
- dantų skausmas;
- kritimas, dėl kurio galima susižaloti.

**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;
- geltona odos, gleivinės arba akių pigmentacija (gelta), blyškios išmatos, tamsus šlapimas, odos niežėjimas, išbėrimas, pilvo skausmas arba patinimas – tai gali būti kepenų pažeidimo (kepenų nepakankamumo) simptomai;
- skrandžio skausmas, vidurių pūtimas ar viduriavimas, kurie gali būti storosios žarnos uždegimo (vadinamo kolitu ar tiflitu) simptomai
- inkstų ląstelių pažeidimas (vadinamas inkstų kanalėlių nekroze)
- odos spalvos pakitimai, jautrumas saulės šviesai
- naviko lizės (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 funkcijos, širdies plakimo pakitimų, traukulius ir kartais mirtį
- padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse, tiekiančiose kraują į plaučius (plautinė hipertenzija).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas 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;
- nustatyti reti raumenų skaidulų irimo (raumenų skausmo, silpnumo ar patinimo) (rabdomiolizės) atvejai, kurie gali sukelti inkstų sutrikimus, kai kurie iš jų nustatyti vartojant Lenalidomide Krka 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);
- solidinio organo (pvz., inkstų, širdies) transplantanto atmetimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. 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 Lenalidomide Krka**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

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

### **Lenalidomide Krka sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra lenalidomidas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra lenalidomido hidrochlorido monohidrato, atitinkančio 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg or 25 mg lenalidomido.
- Pagalbinės medžiagos kapsulės viduje yra: manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, vyno rūgštis (E334) ir glicerolio dibehenasas.
- Kitos pagalbinės medžiagos kapsulės apvalkale yra:  
Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės:  
hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), užrašo rašalas (šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172)).

#### Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), indigokarminas (E132), užrašo rašalas (šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172)).

#### Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), užrašo rašalas (šelakas (E904), povidonas, titano dioksidas (E171)).

Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), užrašo rašalas (šelakas (E904), povidonas, titano dioksidas (E171)).

Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), užrašo rašalas (šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172)).

Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), užrašo rašalas (šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172)).

Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės:

hipromeliozė, karagenanas (E407), kalio chloridas (E508), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), užrašo rašalas (šelakas (E904), povidonas, titano dioksidas (E171)).

**Lenalidomide Krka išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Lenalidomide Krka 2,5 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas žalias su įspaustu juodu ženklu 2,5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 4, ilgis 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis mėlynas, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklu 5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 2, ilgis 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas rudas su įspaustu juodu ženklu 7,5. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 1, ilgis 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas rudas su įspaustu juodu ženklu 10. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 0, ilgis 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklu 15. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 2, ilgis 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis žalias, kapsulės korpusas mėlynas su įspaustu juodu ženklu 20. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 1, ilgis 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kietosios kapsulės (kapsulės):

Kapsulės dangtelis rudas, kapsulės korpusas rudas su įspaustu juodu ženklu 25. Kapsulė užpildyta nuo baltos iki gelsvai baltos ar rusvai baltos spalvos miltelių. Kietosios kapsulės dydis: 0, ilgis 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka teikiamas dežutėse 7 x 1 or 21 x 1 kietosios kapsulės nulupamose, dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### **България**

KPKA България EOOD

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

### **Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

### **France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

### **Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

### **Hrvatska**

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

### **România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

### **Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

### **Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto



Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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