

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revlimid 2,5 mg твърди капсули  
Revlimid 5 mg твърди капсули  
Revlimid 7,5 mg твърди капсули  
Revlimid 10 mg твърди капсули  
Revlimid 15 mg твърди капсули  
Revlimid 20 mg твърди капсули  
Revlimid 25 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Revlimid 2,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 2,5 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 73,5 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 5 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 147 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 7,5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 7,5 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 144,5 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 10 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 10 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 294 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 15 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 15 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 289 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 20 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 20 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 244,5 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

### Revlimid 25 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 25 mg леналидомид (lenalidomide).

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 200 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Revlimid 2,5 mg твърди капсули

Синьо-зелени/бели капсули, размер 4, 14,3 mm, маркирани с “REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg твърди капсули

Бели капсули, размер 2, 18,0 mm, маркирани с “REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg твърди капсули

Бледо жълти/бели капсули, размер 2, 18,0 mm, маркирани с “REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg твърди капсули

Синьо-зелени/бледо жълти капсули, размер 0, 21,7 mm, маркирани с “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg твърди капсули

Бледо сини/бели капсули, размер 0, 21,7 mm, маркирани с “REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg твърди капсули

Синьо-зелени/бледо сини капсули, размер 0, 21,7 mm, маркирани с “REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg твърди капсули

Бели капсули, размер 0, 21,7 mm, маркирани с “REV 25 mg”.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Мултиплен миелом

Revlimid като монотерапия е показан за поддържащо лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки.

Revlimid като комбинирана терапия с дексаметазон или бортезомиб и дексаметазон или мелфалан и преднизон (вж. точка 4.2) е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван до момента мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация.

Revlimid, в комбинация с дексаметазон, е показан за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна терапия.

Миелодиспластични синдроми

Revlimid като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск, свързани с цитогенетичната аномалия изолирана делеция 5q, когато други терапевтични опции са недостатъчни или неподходящи.

Мантелноклетъчен лимфом

Revlimid като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (вж. точки 4.4 и 5.1).

Фоликуларен лимфом

Revlimid в комбинация с ритуксимаб (анти-CD20 антитяло) е показан за лечение на възрастни пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом (степен 1 – 3a).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Revlimid трябва да се наблюдава от лекар с опит в прилагането на противоракови терапии.

За всички показания, описани по-долу:

- Дозата се променя въз основа на клиничните и лабораторните резултати (вж. точка 4.4).
- Препоръчва се адаптиране на дозата по време на лечението и при възобновяване на лечението, за да се контролира степен 3 или 4 тромбоцитопения, неутропения или друга токсичност степен 3 или 4, за която се смята, че е свързана с леналидомид.
- В случай на неутропения трябва да се обмисли прилагането на растежни фактори в лечението на пациента.
- Ако са изминали по-малко от 12 часа след пропуснатата доза, пациентът може да приеме дозата. Ако са изминали повече от 12 часа след пропуснатата доза в обичайния час, пациентът не трябва да приема дозата, а да приеме следващата доза в обичайния час на следващия ден.

### Дозировка

#### Новодиагностициран мултиплен миелом (НДММ)

- Леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия на заболяването при пациенти, които не са подходящи за трансплантация

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите (АБН) е < 1,0 x 10<sup>9</sup>/л и/или броят тромбоцити е < 50 x 10<sup>9</sup>/л.

#### *Препоръчителна доза*

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли.

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от повтарящи се 28-дневни цикли. Пациентите могат да продължат терапията с леналидомид и дексаметазон до прогресия на заболяването или непоносимост.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

	Леналидомид <sup>a</sup>	Дексаметазон <sup>a</sup>
Начална доза	25 mg	40 mg
Дозово ниво -1	20 mg	20 mg
Дозово ниво -2	15 mg	12 mg
Дозово ниво -3	10 mg	8 mg
Дозово ниво -4	5 mg	4 mg
Дозово ниво -5	2,5 mg	Неприложимо

<sup>a</sup> Редуцирането на дозата и на двата продукта може да се извършва поотделно

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Спад до < 25 x 10 <sup>9</sup> /л	Спрете приложението на леналидомид за останалата част от цикъла <sup>a</sup>
Обратно покачване до ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /л	Понижете с едно дозово ниво, когато продължавате приложението в следващия цикъл

<sup>a</sup> Ако възникне дозолIMITИраща токсичност след ден 15 от даден цикъл, приложението на леналидомид трябва да бъде прекъснато най-малко за останалата част от текущия 28-дневен цикъл.

- Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Първи спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 1 \times 10^9/l$ , когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато се наблюдават зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно.

<sup>a</sup> По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио-стимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

При хематологична токсичност дозата леналидомид може да се въведе повторно на следващото по-високо дозово ниво (до началната доза) при подобряване на функцията на костния мозък (без хематологична токсичност за най-малко 2 последователни цикъла: АБН  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  с брой тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$  в началото на нов цикъл).

- Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, последван от леналидомид и дексаметазон до прогресия на заболяването при пациенти, които са неподходящи за трансплантация

*Начално лечение: Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон*

Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон не трябва да се започва, ако АБН е  $< 1,0 \times 10^9/l$  и/или броят на тромбоцитите е  $< 50 \times 10^9/l$ .

Препоръчителната начална доза е леналидомид 25 mg перорално веднъж дневно в дните 1-14 от всеки 21-дневен цикъл в комбинация с бортезомиб и дексаметазон. Бортезомиб трябва да се прилага чрез подкожна инжекция ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност) два пъти седмично в дните 1, 4, 8 и 11 от всеки 21-дневен цикъл. За допълнителна информация относно дозата, схемата и корекциите на дозата на лекарствените продукти, прилагани с леналидомид, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

Препоръчват се до осем 21-дневни лечебни цикъла (24 седмици на начално лечение).

*Продължаващо лечение: Леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия*

Продължете леналидомид 25 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли в комбинация с дексаметазон. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

	Леналидомид <sup>a</sup>
Начална доза	25 mg
Дозово ниво -1	20 mg
Дозово ниво -2	15 mg
Дозово ниво -3	10 mg
Дозово ниво -4	5 mg
Дозово ниво -5	2,5 mg

<sup>a</sup> Редуцирането на дозата за всички продукти може да става поотделно

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под $30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 50 \times 10^9/l$	Продължете приема на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Първи спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 1 \times 10^9/l$ , когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете приема на леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Продължете приема на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно.

<sup>a</sup> По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио. стимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

- Леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, последвани от поддържаща терапия с леналидомид, при пациенти, които не са подходящи за трансплантация

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е  $< 1,5 \times 10^9/l$  и/или броят тромбоцити е  $< 75 \times 10^9/l$ .

*Препоръчителна доза*

Препоръчителната начална доза е леналидомид 10 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли за максимум 9 цикъла, мелфалан 0,18 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли, преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли. Пациентите, които завършат 9 цикъла или които не са в състояние да завършат комбинираната терапия поради непоносимост, се лекуват с монотерапия с леналидомид, както следва: 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия на заболяването.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

	Леналидомид	Мелфалан	Преднизон
Начална доза	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Дозово ниво -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Дозово ниво -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Дозово ниво -3	2,5 mg	Неприложимо	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио. стимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първи спад до $< 25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 25 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид и мелфалан на дозово ниво -1

За всеки следващ спад под $30 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно
--	---

• *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Първи спад до $< 0,5 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под $< 0,5 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

<sup>a</sup> По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио-стимулиращ фактор. (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

- Поддържаща терапия с леналидомид при пациенти, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки (АТСК)

Поддържащата терапия с леналидомид трябва да започне след адекватно хематологично възстановяване след АТСК при пациенти без данни за прогресия. Леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е  $< 1,0 \times 10^9/l$  и/или броят на тромбоцитите е  $< 75 \times 10^9/l$ .

*Препоръчителна доза*

Препоръчителната начална доза е леналидомид 10 mg перорално веднъж дневно без прекъсване (в дните от 1-ви до 28-ми на повтарящи се 28-дневни цикли), прилаган до прогресия на заболяването или поява на непоносимост. След 3 цикъла поддържащо лечение с леналидомид дозата може да се увеличи до 15 mg перорално веднъж дневно, ако се понася.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

	Начална доза (10 mg)	Ако дозата е повишена (15 mg) <sup>a</sup>
Дозово ниво -1	5 mg	10 mg
Дозово ниво -2	5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)	5 mg
Дозово ниво -3	Неприложимо	5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)
	Да не се дава доза под 5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)	

<sup>a</sup> След 3 цикъла поддържащо лечение с леналидомид, дозата може да се увеличи до 15 mg перорално веднъж дневно, ако се понася.

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 30 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под $30 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

<sup>a</sup> По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио-стимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

*Мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия*

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН  $< 1,0 \times 10^9/l$  и/или броят тромбоцити  $< 75 \times 10^9/l$  или, в зависимост от инфилтрация на костния мозък от плазмени клетки, броят тромбоцити  $< 30 \times 10^9/l$ .

*Препоръчителна доза*

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли. Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 4-ти, 9-ти до 12-ти и 17-ти до 20-ти ден от всеки 28-дневен цикъл за първите 4 цикъла на терапията и след това 40 mg веднъж дневно на 1-ви до 4-ти ден на всеки 28 дни.

Предписващите лекари трябва внимателно да преценят коя доза дексаметазон да използват, като вземат предвид състоянието и болестния статус на пациента.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

Начална доза	25 mg
Дозово ниво -1	15 mg
Дозово ниво -2	10 mg
Дозово ниво -3	5 mg

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първоначално, спад до $< 30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 30 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1
За всеки следващ спад под $30 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 30 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.



- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Първоначално, спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под $< 0,5 \times 10^9/l$ Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.

<sup>a</sup> По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колонио. стимулиращ фактор. (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

- *Миелодиспластични синдроми (МДС)*

Лечението с леналидомид не трябва да започва, ако АБН е  $< 0,5 \times 10^9/l$  и/или броят тромбоцити е  $< 25 \times 10^9/l$ .

- *Препоръчителна доза*

Препоръчителната начална доза леналидомид е 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

Начална доза	10 mg веднъж дневно в дни 1 до 21 на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	5,0 mg веднъж дневно в дни 1 до 28 на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	2,5 mg веднъж дневно в дни 1 до 28 на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	2,5 mg през ден 1 до 28 на всеки 28 дни

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 25 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид.
Обратно покачване до $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ в поне 2 случая за $\geq 7$ дни или когато броят тромбоцити се възстанови на $\geq 50 \times 10^9/l$ по всяко време	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3).

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид.
Обратно покачване до $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3)

- *Стиране на леналидомид*

Лечението с леналидомид трябва да се спре при пациенти без поне слаб еритроиден отговор в рамките на 4 месеца от началото на терапията, проявен чрез поне 50 % намаление на необходимостта от трансфузия или, ако не са трансфузирани, 1 g/dl повишение на хемоглобина.

### Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)

#### Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли.

- Стъпки за редуциране на дозата

Начална доза	25 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	20 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	15 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	10 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -4	5 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -5	2,5 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни <sup>1</sup> 5 mg през ден в дни 1 до 21, на всеки 28 дни

<sup>1</sup> В страни, където се предлага капсулата от 2,5 mg.

- Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 50 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид и правете пълна кръвна картина (ПКК) най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до $\geq 60 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под $50 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до $\geq 60 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4 или -5). Не прилагайте доза под дозово ниво -5

- Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 1 \times 10^9/l$ за най-малко 7 дни или Спад до $< 1 \times 10^9/l$ с асоциирана висока температура (телесна температура $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) или Спад до	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
$< 0,5 \times 10^9/l$	
Обратно покачване до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под $1 \times 10^9/l$ за най-малко 7 дни или спад до $< 1 \times 10^9/l$ с асоциирана висока температура (телесна температура $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) или спад до $< 0,5 \times 10^9/l$	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 1 \times 10^9/l$	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4, -5). Не прилагайте доза под дозово ниво -5

### Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е  $< 1 \times 10^9/l$  и/или броят тромбоцити е  $< 50 \times 10^9/l$ , освен ако не е вследствие на инфилтриране на костния мозък от лимфома.

### Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 20 mg перорално веднъж дневно в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли за максимум 12 лечебни цикъла. Препоръчителната начална доза ритуксимаб е 375 mg/m<sup>2</sup> интравенозно (i.v.) всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15, и 22) и ден 1 от всеки 28-дневен цикъл за цикли 2 до 5.

### • Стъпки за редуциране на дозата

Начална доза	20 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	15 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	10 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	5 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни

За корекции на дозата поради токсичност на ритуксимаб вижте съответната кратка характеристика на продукта.

### • Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Продължете лечението на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3). Не прилагайте доза под дозово ниво -3.

### • Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение <sup>a</sup>
Спад < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за най-малко 7 дни или Спад до < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l с асоциирана висока температура (телесна температура ≥ 38,5°C), или Спад до < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l за най-малко 7 дни или спад до < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l с асоциирана висока температура (телесна температура ≥ 38,5°C), или спад до < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3). Не прилагайте доза под дозово ниво -3

<sup>a</sup> По преценка на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете G-CSF

### Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ или фоликуларен лимфом (ФЛ))

#### Тумор-лизис синдром (TLS)

Всички пациенти трябва да получат профилактика за TLS (алопуринол, разбуриказа или еквивалент според официалните насоки) и да бъдат добре хидратирани (перорално) през първата седмица от първия цикъл или за по-продължителен период, ако е клинично показано.

За да се следи за TLS, трябва да се провежда набор от биохимични изследвания ежеседмично през първия цикъл и както е клинично показано.

Леналидомид може да бъде продължен (като се запази дозата) при пациенти с лабораторен TLS или степен 1 клиничен TLS, или по преценка на лекаря да се намали дозата с едно ниво и да се продължи леналидомид. Трябва да се осигури активна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение според местния стандарт за полагане на грижи до коригиране на електролитните аномалии. Може да е необходима терапия с разбуриказа, за да се намали хиперурикемията. Хоспитализацията на пациента е по преценка на лекаря.

При пациенти с клиничен TLS степен 2 до 4, прекъснете леналидомид и провеждайте набор от биохимични изследвания ежеседмично или както е клинично показано. Трябва да се осигури активна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение според местния стандарт за полагане на грижи до коригиране на електролитните аномалии. Терапията с разбуриказа и хоспитализацията са по преценка на лекаря. Когато TLS отшуми до степен 0, подновете леналидомид на следващото по-ниско ниво по преценка на лекаря (вж. точка 4.4).

#### *Реакция на активиране на тумора*

По преценка на лекаря леналидомид може да бъде продължен при пациенти със степен 1 или 2 реакция на активиране на тумора (Tumor flare reaction, TFR) без прекъсване или изменение. По преценка на лекаря може да се приложи терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, с ограничена продължителност, и/или наркотични аналгетици. При пациенти със степен 3 или 4 TFR спрете лечението с леналидомид и започнете терапия с НСПВС, кортикостероиди и/или наркотични аналгетици. Когато TFR отшуми до  $\leq$  степен 1, подновете лечението с леналидомид на същото дозово ниво за останалата част от цикъла. Пациентите могат да бъдат лекувани за преодоляване на симптомите според насоките за лечението на степен 1 и 2 TFR (вж. точка 4.4).

#### Всички показания

При други прояви на токсичност от степен 3 или 4, за които е преценено, че са свързани с леналидомид, лечението трябва да се спре и да се възобнови на следващото по-ниско дозово ниво, когато токсичността достигне степен  $\leq 2$  по преценка на лекаря.

При кожен обрив от степен 2 или 3 трябва да се обмисли прекъсване или спиране на леналидомид. Леналидомид трябва да се спре при ангиоедем, анафилактична реакция, обрив от степен 4, ексфолиативен или булозен обрив или ако се подозира синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и не трябва да се започва отново след спиране поради горните реакции.

#### Специални популации

- Педиатрична популация

Revlimid не трябва да се прилага при деца и юноши от раждането до под 18 години поради съображения за безопасност (вж. точка 5.1).

- Старческа възраст

Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2. В клинични проучвания леналидомид е бил прилаган на пациенти с мултиплен миелом на възраст до 91 години, на пациенти с миелодиспластични синдроми на възраст до 95 години и на пациенти с мантелноклетъчен лимфом на възраст до 88 години (вж. точка 5.1).

Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно да се подбира дозата и би било разумно да се следи бъбречната функция.

*Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за*

### *трансплантация*

Пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом на възраст 75 и повече години трябва внимателно да се оценяват, преди да се обмисля лечение (вж. точка 4.4).

При пациенти над 75-годишна възраст, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон, началната доза дексаметазон е 20 mg веднъж дневно на дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен лечебен цикъл.

Не се предлага адаптиране на дозата при пациенти над 75 години, които са лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

При пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом на възраст 75 и повече години, които получават леналидомид, има по-висока честота на сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, които водят до спиране на лечението.

Комбинираната терапия с леналидомид се понася по-зле при пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом над 75-годишна възраст в сравнение с по-младата популация. Тези пациенти прекратяват лечението по-често поради непоносимост (нежелани събития степен 3 или 4 и сериозни нежелани събития), в сравнение с пациентите < 75 години.

### *Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия*

Процентът на пациентите с мултиплен миелом на 65 годишна възраст или повече не се е различавал значително между групите, лекувани с леналидомид/дексаметазон и плацебо/дексаметазон. При тези пациенти не е наблюдавано общо различие в безопасността и ефикасността в сравнение с по-млади, но не може да бъде изключена по-изразена предразположеност при по-възрастни индивиди.

### *Миелодиспластични синдроми*

При пациенти с миелодиспластични синдроми, лекувани с леналидомид, не се наблюдава като цяло разлика по отношение на безопасността и ефикасността между пациенти над 65-годишна възраст и по-млади пациенти.

### *Мантелноклетъчен лимфом*

За пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с леналидомид, не се наблюдава обща разлика в безопасността и ефикасността между пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

### *Фоликуларен лимфом*

За пациентите с фоликуларен лимфом, лекувани с леналидомид в комбинация с ритуксимаб, общата честота на нежеланите събития е подобна при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с пациентите под 65 години. Не е наблюдавана като цяло разлика в ефикасността между двете възрастови групи.

- Пациенти с бъбречно увреждане

Леналидомид се отделя предимно от бъбреците; пациентите с по-голяма степен на бъбречно увреждане могат да имат нарушена поносимост към лечението (вж. точка 4.4). Трябва внимателно подбиране на дозата и се препоръчва следене на бъбречната функция.

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане и мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми, мантелноклетъчен лимфом или фоликуларен лимфом. Препоръчва се следното адаптиране на дозата в началото на терапията и през цялото времетраене на лечението при пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция или при терминална бъбречна недостатъчност.

Няма опит от изпитвания фаза 3 при терминална бъбречна недостатъчност (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, налагаща диализа).

*Мултиплен миелом*

<b>Бъбречна функция (CLcr)</b>	<b>Адаптиране на дозата</b>
Умерено бъбречно увреждане ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg веднъж дневно <sup>1</sup>
Тежко бъбречно увреждане ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , без нужда от диализа)	7,5 mg веднъж дневно <sup>2</sup> 15 mg през ден
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

<sup>1</sup> Дозата може да се повиши до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако няма отговор на лечението и пациентът има добра поносимост към него.

<sup>2</sup> В страните, където се предлага капсулата от 7,5 mg.

*Миелодиспластични синдроми*

<b>Бъбречна функция (CLcr)</b>	<b>Адаптиране на дозата</b>	
Умерено бъбречно увреждане ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Начална доза	5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -1*	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -2*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Тежко бъбречно увреждане ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , без нужда от диализа)	Начална доза	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -1*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -2*	2,5 mg два пъти седмично (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , с нужда от диализа)  В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.	Начална доза	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -1*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -2*	2,5 mg два пъти седмично (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)

\* Препоръчителни стъпки за намаляване на дозата по време на лечението и при възобновяване на лечението при лечение на неутропения или тромбоцитопения степен 3 или 4, или друга токсичност степен 3 или 4, за които е преценено, че са свързани с леналидомид, както е описано по-горе.

### Мантелноклетъчен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	Адаптиране на дозата (дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Умерено бъбречно увреждане ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg веднъж дневно <sup>1</sup>
Тежко бъбречно увреждане ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , без нужда от диализа)	7,5 mg веднъж дневно <sup>2</sup> 15 mg през ден
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

<sup>1</sup> Дозата може да бъде повишена до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако пациентът не реагира на лечението и понася лечението.

<sup>2</sup> В страни, където се предлага капсулата от 7,5 mg.

### Фоликуларен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	Адаптиране на дозата (дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Умерено бъбречно увреждане ( $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$ )	10 mg веднъж дневно <sup>1,2</sup>
Тежко бъбречно увреждане ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , без нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно
Терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ , с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

<sup>1</sup> Дозата може да се повиши до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако пациентът има добра поносимост към терапията.

<sup>2</sup> За пациенти на начална доза 10 mg при намаляване на дозата за лечение на неутропения или тромбоцитопения степен 3 или 4 или друга токсичност степен 3 или 4, за която е преценено, че е свързана с леналидомид, не прилагайте доза под 5 mg през ден или 2,5 mg веднъж дневно.

След започване на терапия с леналидомид, последващата промяна на дозата леналидомид при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на поносимостта към лечението на отделния пациент, както е описано по-горе.

- Пациенти с чернодробно увреждане

Леналидомид не е официално проучван при пациенти с увредена чернодробна функция и няма специфични препоръки за дозата.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Капсулите Revlimid трябва да се приемат перорално по приблизително едно и също време в определените дни. Капсулите не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. Капсулите трябва да се гълтат цели, за предпочитане с вода, със или без храна.

Препоръчва се да се натисне само единият край на капсулата, за да се извади от блистера, като така се намалява рискът от деформирането или счупването ѝ.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- При бременни жени.
- При жени с детороден потенциал, освен ако са спазени всички условия по Програмата за предпазване от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Когато леналидомид се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се прочете съответната Кратка характеристика на продукта преди започване на лечението.**

##### Предупреждения при бременност

Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. При маймуни леналидомид е предизвикал малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж. точки 4.6 и 5.3). Ако при хора по време на бременността се приема леналидомид, се очаква тератогенен ефект.

Условията на Програмата за предпазване от бременността трябва да са изпълнени за всички пациенти, освен ако няма сигурно доказателство, че пациентката няма детероден потенциал.

##### Критерии за жени без детероден потенциал

Приема се, че пациенти от женски пол или партньорки на пациенти от мъжки пол имат детероден потенциал, освен ако поне един от следните критерии не е наличен:

- Възраст  $\geq 50$  години и естествена аменорея от  $\geq 1$  година (аменорея след антитуморна терапия или по време на кърмене не изключва детероден потенциал)
- Преждевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог
- Двустранна салпинго-оофоректомия или хистеректомия в миналото
- ХУ генотип, синдром на Търнър, агенезия на матката.

##### Съвети

Леналидомид е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са изпълнени всички от следните условия:

- Жената разбира очаквания тератогенен риск за нероденото дете
- Тя разбира необходимостта от ефективна контрацепция, без прекъсване, започваща най-малко 4 седмици преди началото на лечението, по време на цялото лечение и най-малко 4 седмици след неговия край
- Жена с детероден потенциал трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция, дори да е с аменорея
- Тя трябва да е в състояние да спазва ефективни контрацептивни методи
- Тя е информирана и разбира потенциалните последици от бременността и необходимостта от незабавна медицинска консултация, ако има риск от забременяване
- Тя разбира нуждата да започне лечението възможно най-скоро след отпускането на леналидомид след отрицателен тест за бременност
- Тя разбира необходимостта и приема да се подлага на тестове за бременност най-малко на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
- Тя потвърждава, че разбира опасностите и съответните предпазни мерки, свързани с използването на леналидомид.

При пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, фармакокинетичните данни показват, че леналидомид се съдържа в човешката сперма в изключително ниски нива по време на лечението и е неоткриваем в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия индивид (вж. точка 5.2). Като предпазна мярка и като се имат предвид специалните популации с продължително време на елиминиране, каквито са пациентите с бъбречно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, трябва да отговарят на следните условия:

- Да разбират очаквания тератогенен риск при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал
- Да разбират необходимостта от използване на презерватив при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, която не прилага ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия), по време на лечението и в продължение на най-малко 7 дни след временно прекъсване и/или спиране на лечението.



- Да разбират, че ако партньорката им забременее, докато приемат Revlimid или скоро след като са спрели да приемат Revlimid, те трябва да уведомят незабавно лекуващия лекар и че се препоръчва да насочат партньорката си за оценка и съвет към лекар, специализиран или с опит в тератологията.

Предписващият лекарството трябва да осигури при жените с детероден потенциал, че:

- Пациентката се придържа към условията на Програмата за предпазване от бременността, включващи и потвърждение, че тя проявява достатъчно разбиране
- Пациентката е потвърдила гореспоменатите условия.

### Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват най-малко един ефективен контрацептивен метод най-малко 4 седмици преди терапията, по време на терапията и най-малко 4 седмици след терапията с леналидомид и дори при временно прекъсване, освен ако пациентката не възприеме пълно и продължително въздържание, потвърждавано ежемесечно. Ако не е привикнала към ефективна контрацепция, пациентката трябва да бъде насочена към медицински специалист със съответната подготовка за консултация за контрацепция, за да се започне провеждането на такава.

Може да се обмислят следните примери за подходящи контрацептивни методи:

- Имплантат
- Вътрематочна система, освобождаваща левоноргестрел
- Депо форма на медроксипрогестерон ацетат
- Тубарна стерилизация
- Полови контакти само с партньор, при който е извършена вазектомия; вазектомията трябва да е потвърдена с два отрицателни анализа на сперма
- Инхибиращи овулацията хапчета само с прогестерон (т.е. дезогестрел)

Не се препоръчват комбинирани перорални контрацептивни хапчета при пациентки с мултиплен миелом, приемащи леналидомид в комбинирана терапия, и в по-малка степен при пациентки с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом, получаващи монотерапия с леналидомид, поради повишения риск от венозна тромбоемболия (вж. също точка 4.5). Ако пациентката приема комбинирани перорални контрацептиви, тя трябва да премине на един от ефективните методи, изброени по-горе. Рискът от венозна тромбоемболия продължава 4–6 седмици след прекратяване на комбинираната перорална контрацепция. Ефикасността на контрацептивните стероиди може да е намалена при едновременно лечение с дексаметазон (вж. точка 4.5).

Имплантатите и вътрематочните системи, освобождаващи левоноргестрел, се свързват с повишен риск за инфектиране при поставянето им и за нередовно вагинално кървене. Трябва да се обмисли антибиотична профилактика особено при пациентки с неутропения.

По принцип не се препоръчват вътрематочни системи, освобождаващи мед, поради потенциалния риск за инфектиране при поставянето им и за загуба на твърде много менструална кръв, които може да изложат на риск пациентки с неутропения или тромбоцитопения.

### Тестове за бременност

Според местната практика за жените с детероден потенциал трябва да се провеждат контролирани от медицинско лице тестове с минимална чувствителност 25 mIU/ml, както е споменато по-долу. Това изискване се отнася и за жените с детероден потенциал, които спазват пълно и продължително въздържание. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт се осъществяват в един и същ ден. Отпускането на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването.

### Преди започване на лечение

Тест за бременност, контролиран от медицинско лице, трябва да се проведе при консултацията, когато се предписва леналидомид, или през предишните 3 дни преди посещението при предписващия лекар, ако пациентката е прилагала ефективна контрацепция поне в последните 4 седмици. Целта на теста е да потвърди, че пациентката не е бременна към момента на започване на лечението с леналидомид.

### Проследяване и край на лечението

Тест за бременност, контролиран от медицинско лице, трябва да се провежда най-малко на всеки 4 седмици, вкл. най-малко 4 седмици след края на лечението, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да се провеждат в деня на предписване на лекарството или през предишните 3 дни преди посещението при предписващия лекар.

### Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани при никакви обстоятелства да не дават лекарствения продукт на други лица и да връщат неизползваните в края на лечението капсули на техния фармацевт за безопасно изхвърляне.

Пациентите не трябва да даряват кръв или сперма по време на лечението (включително при прекъсване на приложението) и най-малко 7 дни след прекратяване на лечението с леналидомид.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата (вж. точка 6.6).

### Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане

С цел да се помогне на пациентите да избегнат експозиция на фетуса на леналидомид, притежателят на разрешението за употреба ще предостави на медицинските специалисти обучителен материал, подсилващ предупрежденията за очакваната тератогенност на леналидомид, даващ съвет за прилагане на контрацепция преди началото на лечението и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Предписващият лекар трябва да уведоми пациента за очаквания тератогенен риск и за строгите предпазни мерки срещу забременяване, както са посочени в Програмата за предпазване от бременност, и да даде на пациентите съответната обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентно средство, съгласувани с националния компетентен орган. Съвместно с всеки национален компетентен орган е въведена програма за контролиран достъп, която включва използването на карта на пациента и/или еквивалентно средство за контрол на предписването и/или отпускането и събиране на информация, свързана с показанието, за да се следи употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен тест за бременност, проведен под медицинско наблюдение. Предписанието за жени с детероден потенциал може да бъде за максимална продължителност на лечението 4 седмици в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания (вж. точка 4.2), а предписанието за всички други пациенти може да бъде за максимална продължителност на лечението 12 седмици.

### Други специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Инфаркт на миокарда

Инфаркт на миокарда се съобщава при пациенти, получаващи леналидомид, особено при пациенти с известни рискови фактори и през първите 12 месеца, когато се употребява в комбинация с дексаметазон. Пациенти с известни рискови фактори – включително предишна тромбоза – трябва да се наблюдават внимателно и да се предприемат действия в опит да се

сведат до минимум всички рискови фактори, които могат да бъдат изменени (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

#### Венозни и артериални тромбоемболични събития

При пациенти с мултиплен миелом комбинацията на леналидомид с дексаметазон се свързва с повишен риск от венозна тромбоемболия (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия). Рискът от венозна тромбоемболия се наблюдава в по-малка степен при леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

При пациенти с мултиплен миелом миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом монотерапията с леналидомид се свързва с по-малък риск от венозна тромбоемболия (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинирана терапия (вж. точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с мултиплен миелом, комбинацията от леналидомид с дексаметазон се свързва с повишен риск от артериална тромбоемболия (предимно инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови събития), като се наблюдава в по-ниска степен при комбиниране на леналидомид с мелфалан и преднизон. Рискът от артериална тромбоемболия е по-малък при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид като монотерапия, отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинирано лечение.

Следователно, пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия – включително предишна тромбоза – трябва да се наблюдават внимателно. Трябва да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички рискови фактори, които могат да бъдат изменени (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия). Едновременното прилагане на стимулиращи еритропоезата средства или тромбоемболични събития в миналото също може да увеличат риска от тромбоза при тези пациенти. Затова при пациенти с мултиплен миелом, приемащи леналидомид с дексаметазон, стимулиращи еритропоезата средства или други вещества, които може да повишат риска от тромбоза като напр. хормонално-заместителна терапия, трябва да се прилагат с повишено внимание. Концентрация на хемоглобин над 12 g/dl трябва да води до прекратяване на стимулиращи еритропоезата средства.

Препоръчително е пациентите и лекарите да наблюдават за признаци или симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, поява на отоци по ръцете и краката. Трябва да се препоръчват профилактични антитромботични лекарствени продукти, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоза. Решението за започване на антитромботична профилактика трябва да се вземе след внимателна преценка на наличните рискови фактори на отделния пациент.

Ако пациентът претърпи някакво тромбоемболично събитие, лечението трябва да се преустанови и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. Веднага след като пациентът се стабилизира на антикоагулантното лечение и всички усложнения от тромбоемболичното събитие са под контрол, лечението с леналидомид може да се възобнови при първоначалната доза в зависимост от оценката на съотношението полза-риск. Пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия по време на курса на лечение с леналидомид.

#### Белодробна хипертония

При пациентите, лекувани с леналидомид, се съобщават случаи на белодробна хипертония, някои от тях летални. Преди започване и по време на терапията с леналидомид, пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на подлежащо сърдечно-белодробно заболяване.

#### Неутропения и тромбоцитопения

Главните токсични ефекти, лимитиращи дозата на леналидомид, включват неутропения и тромбоцитопения. На изходно ниво, всяка седмица през първите 8 седмици от лечението с

леналидомид и месечно след това трябва да се следи за цитопении, като се прави пълна кръвна картина с диференциално броене, брой тромбоцити, хемоглобин и хематокрит. При пациенти с мантелноклетъчен лимфом схемата на наблюдение трябва да бъде на всеки 2 седмици при цикли 3 и 4, а след това в началото на всеки цикъл. При пациенти с фоликуларен лимфом схемата на проследяване трябва да бъде ежеседмично за първите 3 седмици от цикъл 1 (28 дни), на всеки 2 седмици при цикли 2 до 4, а след това в началото на всеки цикъл. Възможно да се наложи прекъсване на приложението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли прилагането на растежни фактори в лечението на пациента. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди.

Препоръчително е пациентите и лекарите да са наблюдателни за признаци и симптоми на кървене, включително петехии и епистаксис, особено при пациенти, получаващи съпътстващо лекарствени продукти, които могат да причинят кръвоизлив (вж. точка 4.8 Хеморагични нарушения).

Едновременно прилагане на леналидомид с други миелосупресивни средства трябва да се предприема с повишено внимание.

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК, лекувани с поддържащо лечение с леналидомид

Нежеланите реакции от CALGB 100104 включват събития, съобщавани след висока доза мелфалан и АТСК (ВДМ/АТСК), както и събития от периода на поддържащото лечение. Втори анализ установява събития, които са се развили след започване на поддържащо лечение. В IFM 2005-02 нежеланите реакции са само от периода на поддържащото лечение.

Като цяло неутропения степен 4 се наблюдава по-често в рамената на поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в 2 проучвания за оценка на поддържащото лечение с леналидомид при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (съответно 32,1% спрямо 26,7% [16,1% спрямо 1,8% след започване на поддържащо лечение] в CALGB 100104 и съответно 16,4% спрямо 0,7% в IFM 2005-02). Появилите се в хода на лечението НС с неутропения, водещи до спиране на леналидомид, се наблюдават съответно при 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Фебрилна неутропения степен 4 се съобщава със сходна честота в рамената на поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в двете проучвания (съответно 0,4% спрямо 0,5% [0,4% спрямо 0,5% след започване на поддържащо лечение] в CALGB 100104 и 0,3% спрямо 0% в IFM 2005-02). Пациентите трябва да бъдат съветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди, като може да се наложи прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 се наблюдава по-често в рамената на поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в проучвания за оценка на поддържащото лечение с леналидомид при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (съответно 37,5% спрямо 30,3% [17,9% спрямо 4,1% след започване на поддържащо лечение] в CALGB 100104 и 13,0% спрямо 2,9% в IFM 2005-02). Препоръчва се пациентите и лекарите да внимават за признаци и симптоми на кървене, включително петехии и епистаксис, особено при пациенти, които получават съпътстващо лекарствени продукти, които може да предизвикат кървене (вж. точка 4.8, Хеморагични нарушения).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Неутропения степен 4 се наблюдава с по-ниска честота в рамото на леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (RVd), отколкото в сравнителното рамо на Rd (2,7% спрямо 5,9%) в проучването SWOG S0777. Фебрилна неутропения степен 4 се съобщава със сходна честота при рамената на RVd и Rd (0,0% спрямо 0,4%). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди; може да се наложи прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 се наблюдава по-често в рамото на RVd, отколкото в сравнителното рамо на Rd (17,2 % спрямо 9,4%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон

Неутропения от 4-та степен е наблюдавана в рамената на леналидомид в комбинация с дексаметазон в по-малка степен, отколкото в сравнителното рамо (8,5% при Rd [продължително лечение] и Rd18 [лечение в продължение на 18 четириседмични цикли] в сравнение с 15% в рамото на мелфалан/преднизон/талидомид, вж. точка 4.8). Епизодите на фебрилна неутропения от 4-та степен са сравними със сравнителното рамо (0,6 % при Rd и Rd18 леналидомид/дексаметазон-лекувани пациенти в сравнение с 0,7% в рамото на мелфалан/преднизон/талидомид, вижте точка 4.8).

Тромбоцитопения от степен 3 или 4 е наблюдавана в по-малка степен в рамената на Rd и Rd18, отколкото в сравнителното рамо (съответно 8,1% спрямо 11,1%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон в клинични изпитвания при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (34,1% при пациентите от рамото на мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от леналидомид [MPR+R] и мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от плацебо [MPR+p], в сравнение със 7,8% при пациенти, лекувани с MPr+p; вж. точка 4.8). Епизоди на фебрилна неутропения от 4-та степен се наблюдават рядко (1,7% при пациенти, лекувани с MPR+R/MPR+p, в сравнение с 0,0 % при пациенти, лекувани с MPr+p; вж. точка 4.8).

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен (40,4% при пациенти, лекувани с MPR+R/MPR+p, в сравнение с 13,7% при пациенти, лекувани с MPr+p; вж. точка 4.8).

- Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (5,1 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,6 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8). Епизоди на фебрилна неутропения от 4-та степен са наблюдавани рядко (0,6 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,0 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен (съответно 9,9 % и 1,4 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнени с 2,3 % и 0,0 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8).

- Миелодиспластични синдроми

Лечението с леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми се свързва с повишена честота на неутропения и тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен в сравнение с пациентите на плацебо (вж. точка 4.8).

- Мантелноклетъчен лимфом

Лечението с леналидомид на пациенти с мантелноклетъчен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения степен 3 и 4 в сравнение с пациенти от контролното рамо (вж. точка 4.8).

- Фоликуларен лимфом

Комбинацията на леналидомид с ритуксимаб при пациенти с фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или 4 в сравнение с пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб. Фебрилна неутропения и тромбоцитопения от степен 3 или 4 се наблюдават по-често в рамото на леналидомид/ритуксимаб (вж. точка 4.8).

Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и случаи на хипертиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите болестни състояния, влияещи върху функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се следене на функцията на щитовидната жлеза на изходното ниво и впоследствие.

Периферна невропатия

Леналидомид е структурно сходен с талидомид, за който е известно, че причинява тежка периферна невропатия.

Не се наблюдава увеличение на честотата на периферната невропатия, наблюдавана при леналидомид в комбинация с дексаметазон или мелфалан и преднизон, при монотерапия с леналидомид, или при дългосрочно приложение на леналидомид за лечението на новодиагностициран мултиплен миелом.

Комбинацията на леналидомид с бортезомиб интравенозно и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с по-висока честота на периферна невропатия. Честотата е по-ниска, когато бортезомиб се прилага подкожно. За допълнителна информация вижте точка 4.8 и КХП за бортезомиб.

Реакция на активиране на тумора и тумор-лизис синдром

Тъй като леналидомид притежава антинеопластична активност, е възможно да възникнат усложнения от тумор-лизис синдрома (TLS). Съобщени са случаи на TLS и реакция на активиране на тумора (TFR), включително случаи с летален изход (вж. Точка 4.8). Пациенти с риск за развитие на TLS и TFR са тези с висок туморен товар преди започване на лечението. Трябва да се подхожда предпазливо, когато тези пациенти се въвеждат на леналидомид. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно, особено по време на първия цикъл на увеличаване на дозата, и да се вземат подходящи предпазни мерки.

- Мантелноклетъчен лимфом

Препоръчва се внимателно проследяване и оценка за TFR. Пациентите с висок Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (International Prognostic Index, MIPI) при поставяне на диагнозата или с голям туморен обем (най-малко една лезия, която е  $\geq 7$  cm в най-дългия диаметър) на изходното ниво могат да са в риск от TFR. Реакцията на активиране на тумора може да имитира прогресия на заболяването (ПЗ). Пациентите в проучванията MCL-002 и MCL-001, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се вземат терапевтични мерки за TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

- Фоликуларен лимфом

Препоръчва се внимателно наблюдение и оценка за TFR. Активирането на тумора може да имитира ПЗ. Пациентите, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се вземат терапевтични мерки за лечение на TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се внимателно проследяване и оценка за TLS. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и да получат профилактика за TLS в допълнение към набор от биохимични изследвания ежеседмично през първия цикъл или по-дълго, ако е клинично показано (вж. точки 4.2 и 4.8).

### Туморен товар

- Мантелноклетъчен лимфом

Леналидомид не се препоръчва за лечението на пациенти с висок туморен товар, ако са налични алтернативни варианти за лечение.

### Преждевременна смърт

В проучване MCL-002 има като цяло явно увеличение на случаите на преждевременна (в рамките на 20 седмици) смърт. Пациентите с висок туморен товар на изходното ниво са с увеличен риск от преждевременна смърт, има 16/81 (20 %) случаи на преждевременна смърт в рамото на леналидомид и 2/28 (7 %) случаи на преждевременна смърт в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответните цифри са 32/81 (40 %) и 6/28 (21 %) (вж. точка 5.1).

### Нежелани събития

В проучване MCL-002, по време на лечебен цикъл 1, 11/81 (14 %) пациенти с висок туморен товар са оттеглени от терапията в рамото на леналидомид спрямо 1/28 (4 %) в контролната група. Основната причина за оттеглянето от лечението на пациентите с висок туморен товар по време на лечебен цикъл 1 в рамото на леналидомид са нежелани събития, 7/11 (64 %).

Затова пациентите с висок туморен товар трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вж. точка 4.8), включително признаци на реакция на активиране на тумора (TFR). Вижте точка 4.2 за корекции на дозата при TFR.

Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия  $\geq 5$  cm в диаметър или 3 лезии  $\geq 3$  cm.

### Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщават се случаи на алергични реакции, включително ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при пациенти, лекувани с леналидомид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат консултирани за признаците и симптомите на тези реакции от предписващите лекари и трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно помощ, ако развият тези симптоми. Леналидомид трябва да се преустанови при ангиоедем, анафилактична реакция, ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяването му поради тези реакции. При други форми на кожна реакция в зависимост от тежестта трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на леналидомид. Пациенти, които са имали предишни алергични реакции, докато са лекувани с талидомид, трябва да се наблюдават внимателно, тъй като в литературата се съобщава за възможна кръстосана реакция между леналидомид и талидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с талидомид, не трябва да получават леналидомид.

### Лактозна непоносимост

Капсулите Revlimid съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Втори първични злокачествени заболявания

В клинични проучвания на лекувани преди това пациенти с миелом, получаващи леналидомид/дексаметазон, се наблюдава увеличение на вторите първични злокачествени заболявания (ВПЗЗ) (3,98 на 100 човеко-години) в сравнение с контролите (1,38 на 100 човеко-години). Неинвазивните ВПЗЗ включват базалноклетъчен или сквамозноклетъчен рак на кожата. Повечето от инвазивните ВПЗЗ са солидни злокачествени тумори.

В клиничните изпитвания при неподходящи за трансплантация пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, се наблюдава увеличение от 4,9 пъти на честотата на хематологични ВПЗЗ (случаи на остра миелоидна левкемия (ОМЛ), миелодиспластичен синдром (МДС)) при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон до прогресия (1,75 на 100 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,36 на 100 човеко-години).

Увеличение от 2,12 пъти на честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) се наблюдава при пациенти, получаващи леналидомид (9 цикъла) в комбинация с мелфалан и преднизон (1,57 на 100 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,74 на 100 човеко-години).

При пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца, честотата на хематологичните ВПЗЗ (0,16 на 100 човеко-години) не е повишена в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (0,79 на 100 човеко-години).

Увеличение от 1,3 пъти на честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) се наблюдава при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца (1,58 на 100 човеко-години) в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (1,19 на 100 човеко-години).

При пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, честотата на хематологичните ВПЗЗ е 0,00 – 0,16 на 100 човеко-години, а честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) е 0,21 – 1,04 на 100 човеко-години.

Повишеният риск от втори първични злокачествени заболявания, свързан с леналидомид е от значение и в контекста на НДММ след трансплантация на стволови клетки. Макар че този риск засега не е напълно характеризирани, той трябва да се има пред вид, когато се преценява използването на Revlimid при подобни условия.

Честотата на хематологични злокачествени заболявания, най-вече ОМЛ, МДС и В-клетъчни злокачествени заболявания (включително лимфом на Ходжкин), е 1,31 на 100 човеко-години при рамената на леналидомид и 0,58 на 100 човеко-години в рамената на плацебо (1,02 на 100 човеко-години при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК). Честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) е 1,36 на 100 човеко-години за рамената на леналидомид и 1,05 на 100 човеко-години за рамената на плацебо (1,26 на 100 човеко-години при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК).

Рискът от поява на хематологични ВПЗЗ трябва да се отчете преди да се инициира лечение с леналидомид в комбинация с мелфалан или непосредствено след висока доза мелфалан и АТСК. Лекарите трябва внимателно да преценят пациентите преди и по време на лечението, като използват стандартен скрининг за рак за наличието на ВПЗЗ, и да назначат лечение в съответствие с разрешеното показание.

#### Прогресия до остра миелоидна левкемия при МДС с малък и среден (ниво 1) риск

- Кариотип

Променливите на изходно ниво, включващи комплексна цитогенетика, се свързват с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са трансфузионно-зависими и имат аномалията делеция 5q. В комбиниран анализ на две клинични изпитвания на леналидомид при миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск, пациентите, които са имали комплексна цитогенетика, са имали най-високия изчислен 2-годишен кумулативен риск за прогресия до ОМЛ (38,6 %). Изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ при пациенти с аномалията изолирана делеция 5q е 13,8 %, в сравнение с 17,3 % при пациенти с делеция 5q и една допълнителна цитогенетична аномалия.

Вследствие на това, съотношението полза/риск за леналидомид, когато МДС е свързан с делеция 5q и комплексна цитогенетика, е неизвестно.

- TP53 статус

При 20 до 25 % от пациентите с МДС с по-нисък риск с делеция 5q има мутация на гена TP53, която се свързва с по-висок риск от прогресия до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В *post-hoc*



анализ на едно клинично изпитване с леналидомид при миелодиспластични синдроми с нисък или среден (ниво 1) риск (MDS-004) изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5 % при ИНС-p53 положителни пациенти (1 % гранична стойност на силно ядрено оцветяване, като се използва имунохистохимична оценка на p53 протеин като сурогат на TP53 мутационния статус) и 3,6 % при ИНС-p53 отрицателни пациенти (p=0,0038) (вж. точка 4.8).

#### Прогресия до други злокачествени заболявания при мантелноклетъчен лимфом

При мантелноклетъчен лимфом, ОМЛ, В-клетъчни злокачествени заболявания и немеланомен рак на кожата (НМРК) са установени рискове.

#### Втори първични злокачествени заболявания при фоликуларен лимфом

В едно проучване при рецидивирал/рефрактерен иНХЛ (индолентен неходжкинов лимфом), което включва пациенти с фоликуларен лимфом, не се наблюдава повишен риск от ВПЗЗ в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб. Хематологични ВПЗЗ при ОМЛ възникват при 0,29 на 100 човекогодина в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 0,29 на 100 човекогодина при пациентите, получаващи плацебо/ритуксимаб. Честотата на хематологичните ВПЗЗ плюс ВПЗЗ солидни тумори (с изключение на немеланомен рак на кожата) е 0,87 на 100 човекогодина в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 1,17 на 100 човекогодина при пациентите, получаващи плацебо/ритуксимаб, с медиана на проследяването до 30,59 месеца (диапазон от 0,6 до 50,9 месеца).

Немеланомният рак на кожата представлява установен риск и включва сквамозноклетъчен карцином на кожата или базално-клетъчен карцином.

Лекарите трябва да проследяват пациентите за развитие на ВПЗЗ. Когато се обмисля лечение с леналидомид, трябва да се вземат предвид както потенциалната полза от леналидомид, така и рискът от ВПЗЗ.

#### Чернодробни нарушения

Чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход, се съобщава при пациенти, лекувани с леналидомид в комбинирана терапия: съобщава се за остра чернодробна недостатъчност, токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, холестатичен хепатит и смесен цитолитичен/холестатичен хепатит. Механизмите на тежка лекарствено индуцирана хепатотоксичност остават неизвестни, въпреки че в някои случаи предварително съществуващо вирусно чернодробно заболяване, повишени чернодробни ензими на изходното ниво и евентуално лечение с антибиотици могат да бъдат рискови фактори.

Често се съобщава за отклонения във функционалните чернодробни показатели, които са общо взето асимптоматични и обратими при прекъсване на прилагането. След като параметрите се върнат към изходното ниво, може да се помисли за лечение с по-ниска доза.

Леналидомид се екскретира чрез бъбреците. Важно е да се коригира дозата на пациенти с бъбречно увреждане, за да се избегнат плазмени нива, които могат да увеличат риска за по-чести хематологични нежелани реакции или хепатотоксичност. Препоръчва се да се наблюдава чернодробната функция, особено когато има анамнеза за или едновременно вирусна чернодробна инфекция, или когато леналидомид се комбинира с лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с дисфункция на черния дроб.

#### Инфекция с или без неутропения

Пациентите с мултиплен миелом са податливи на инфекции, включително пневмония. Повисок процент инфекции се наблюдава при леналидомид в комбинация с дексаметазон, отколкото при МРТ при пациенти с НДММ, които не са подходящи за трансплантация, и на поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК. Инфекции от степен  $\geq 3$  възникват в контекста на неутропения при по-малко от една трета *от* пациентите. Пациентите с известни рискови фактори за инфекции

трябва да се наблюдават внимателно. Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ при първи признаци на инфекция (напр. кашлица, висока температура и пр.), като по този начин ще дадат възможност за ранно лечение, за да се намали тежестта.

#### Вирусно реактивиране

Съобщават се случаи на вирусно реактивиране при пациенти, получаващи леналидомид, включително сериозни случаи на реактивиране на вируса на херпес зостер или на хепатит В (HBV).

Някои случаи на вирусно реактивиране имат летален изход.

При някои случаи на реактивиране на херпес зостер се стига до дисеминиран херпес зостер, херпес зостер менингит или очен херпес зостер, изискващи временно прекъсване или окончателно спиране на лечението с леналидомид и подходящо антивирусно лечение.

Реактивиране на хепатит В се съобщава рядко при пациенти, получаващи леналидомид, които преди това са били инфектирани с вируса на хепатит В. Някои от тези случаи прогресират до остра чернодробна недостатъчност, водеща до спиране на леналидомид и подходящо антивирусно лечение. Вирусният статус по отношение на хепатит В трябва да бъде установен преди започване на лечение с леналидомид. За пациенти, чиито изследвания са положителни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В. Трябва да се подхожда внимателно, когато леналидомид се използва при пациенти, преди това инфектирани с HBV, включително пациенти, които са анти-HBc позитивни, но HBsAg негативни. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция през цялото времетраене на терапията.

#### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, са съобщени при употребата на леналидомид. За поява на ПМЛ се съобщава няколко месеца до няколко години след започване на лечение с леналидомид. Такива случаи са съобщавани обикновено при пациенти, приемащи съпътстващо дексаметазон или след предшестващо лечение с друга имunosупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да наблюдават пациентите през редовни интервали от време и трябва да вземат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациентите с нови или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Пациентите също трябва да бъдат посъветвани да информират партньора си или хората, които се грижат за тях, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът да не забелязва.

Оценката за ПМЛ трябва да се основава на неврологично изследване, магнитно резонансно образно изследване на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (ПВР) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от ПВР за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

При съмнения за ПМЛ, приложението следва да се прекрати, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, приемът на леналидомид трябва да бъде окончателно преустановен.

#### Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом

Има по-висок процент на непоносимост (нежелани събития от 3-та или 4-та степен, сериозни нежелани събития, прекратяване) при пациенти на възраст > 75 години, ISS стадий III, ECOG PS $\geq$ 2 или CLcr <60 ml/min, когато леналидомид се прилага в комбинация. Пациентите трябва да бъдат внимателно оценени за тяхната способност да понесат леналидомид в комбинация, като се вземе предвид възрастта, ISS стадий III, ECOG PS $\geq$ 2 или CLcr <60 ml/min (вж. точка 4.2 и 4.8).

### Катаракта

Съобщава се за катаракта с по-висока честота при пациентите, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон, особено когато се употребяват за продължително време. Препоръчва се редовно наблюдение на зрителната способност.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При пациенти с мултиплен миелом, приемащи леналидомид и дексаметазон, стимулиращи еритропоезата средства или други вещества, които може да повишат риска от тромбоза като напр. хормонално-заместителна терапия, трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с перорални контрацептиви. Леналидомид не е ензимен индуктор. При едно *in vitro* проучване с човешки хепатоцити леналидомид, изпитван в различни концентрации, не е индуцирал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. По тази причина при самостоятелното прилагане на леналидомид не се очаква индукция, която да намали ефективността на други лекарствени продукти, включително хормонални контрацептиви. Обаче е известно, че дексаметазон представлява слаб до умерен индуктор на CYP3A4 и е вероятно да повлиява и други ензими, както и транспортери. Не може да се изключи, че ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде намалена по време на лечението. Трябва да бъдат предприети ефективни мерки за предотвратяване на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).

### Варфарин

Едновременното прилагане на многократни дози леналидомид от 10 mg не е имало ефект върху фармакокинетиката на единични дози R- и S- варфарин. Едновременното прилагане на единична доза варфарин от 25 mg не е имало ефект върху фармакокинетиката на леналидомид. Не е известно, обаче, дали има взаимодействие по време на клиничното приложение (едновременно лечение с дексаметазон). Дексаметазон представлява слаб до умерен ензимен индуктор и ефектът му върху варфарин не е известен. Препоръчва се внимателно следене концентрацията на варфарин по време на лечението.

### Дигоксин

Едновременното приложение на леналидомид 10 mg веднъж дневно е повишило плазмената експозиция на дигоксин (единична доза от 0,5 mg) с 14 % с 90 % ДИ (доверителен интервал) [0,52 %-28,2 %]. Не е известно дали при клиничната употреба ефектът ще бъде различен (повисоки дози леналидомид и едновременно лечение с дексаметазон). Затова се препоръчва следене на концентрацията на дигоксин по време на лечението с леналидомид.

### Статини

Съществува повишен риск от рабдомиолиза, когато статини се прилагат с леналидомид; рискът може да е просто адитивен. Препоръчва се засилено клинично и лабораторно наблюдение, особено през първите седмици на лечението.

### Дексаметазон

Едновременното приложение на единични или многократни дози дексаметазон (40 mg веднъж дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на леналидомид (25 mg веднъж дневно) при многократно прилагане.

### Взаимодействия с инхибитори на Р-гликопротеина (P-gp)

*In vitro*, леналидомид е субстрат на P-gp, но не е инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на многократни дози на силния инхибитор на P-gp хинидин (600 mg два пъти дневно) или умерения инхибитор/субстрат на P-gp темсиролимус (25 mg) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на леналидомид (25 mg). Едновременното приложение на леналидомид (25 mg) не променя фармакокинетиката на темсиролимус.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Поради тератогенния потенциал леналидомид трябва да се предписва в съответствие с Програмата за предпазване от бременността (вж. точка 4.4), освен ако няма надеждни доказателства, че пациентката не е с детероден потенциал.

##### Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективен контрацептивен метод. Ако жена, лекувана с леналидомид, забременее, лечението трябва да бъде спряно и пациентката трябва да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Ако партньорка на мъж, лекуван с леналидомид, забременее, се препоръчва тя да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията.

Леналидомид се съдържа в човешката сперма в изключително ниски нива по време на лечението и е неоткриваем в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия индивид (вж. точка 5.2). Като предпазна мярка и като се имат предвид специални популации с продължително време на елиминиране като пациенти с бъбречно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, трябва да използват презервативи през цялото времетраене на лечението, при временно прекъсване на прилагането и в продължение на 1 седмица след прекратяване на лечението, ако партньорката им е бременна или с детероден потенциал и не провежда контрацепция.

##### Бременност

Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти.

При маймуни леналидомид е предизвикал малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж. точка 5.3). Затова се очаква тератогенен ефект на леналидомид и той е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

##### Кърмене

Не е известно дали леналидомид се екскретира в кърмата. Затова трябва да се прекрати кърменето по време на терапията с леналидомид.

##### Фертилитет

Едно проучване за фертилитет при плъхове с дози леналидомид до 500 mg/kg (приблизително 200 до 500 пъти дозите за хора съответно от 25 mg и 10 mg, на база площ от телесната повърхност) не показва нежелани въздействия върху фертилитета или токсичност при родителите.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Леналидомид повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора, замаяност, сомнолентност, вертиго и замъглено виждане при употреба на леналидомид. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК и лекувани с леналидомид, като поддържащо лечение

Приложен е консервативен подход при определяне на нежеланите лекарствени реакции от CALGB 100104. Нежеланите реакции, описани в Таблица 1, включват събития, съобщавани след ВДМ/АТСК, както и събития от периода на поддържащото лечение. Втори анализ,

идентифициращ събития, които са се развили след започване на поддържащо лечение, показва, че най-вероятно честотите, представени на Таблица 1, може да са по-високи от действително наблюдаваните през периода на поддържащо лечение. В IFM 2005-02, нежеланите реакции са само от периода на поддържащото лечение.

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често ( $\geq 5\%$ ) при поддържащо приложение на леналидомид в сравнение с плацебо, са:

- Пневмония (10,6%; комбиниран термин) от IFM 2005-02
- Белодробна инфекция (9,4% [9,4% след започване на поддържащо лечение]) от CALGB 100104

В проучването IFM 2005-02, наблюдаваните по-често нежелани реакции при поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо са неутропения (60,8%), бронхит (47,4%), диария (38,9%), назофарингит (34,8%), мускулни спазми (33,4%), левкопения (31,7%), астения (29,7%), кашлица (27,3%), тромбоцитопения (23,5%), гастроентерит (22,5%) и пирексия (20,5%).

В проучването CALGB 100104, наблюдаваните по-често нежелани реакции при поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо са неутропения (79,0% [71,9% след започване на поддържащо лечение]), тромбоцитопения (72,3% [61,6%]), диария (54,5% [46,4%]), обрив (31,7% [25,0%]), инфекция на горните дихателни пътища (26,8% [26,8%]), умора (22,8% [17,9%]), левкопения (22,8% [18,8%]) и анемия (21,0% [13,8%]).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

В проучването SWOG S0777 по-често наблюдаваните сериозни нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ) с леналидомид в комбинация с интравенозно прилаган бортезомиб и дексаметазон в сравнение с леналидомид в комбинация с дексаметазон, са:

- Хипотония (6,5%), белодробна инфекция (5,7%), дехидратация (5,0%)

По-често наблюдаваните нежелани реакции с леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон в сравнение с леналидомид в комбинация с дексаметазон са: умора (73,7%), периферна невропатия (71,8%), тромбоцитопения (57,6%), запек (56,1%), хипокалциемия (50,0%).

Новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често ( $\geq 5\%$ ) с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон (Rd и Rd18), отколкото с мелфалан, преднизон и талидомид (MPT), са:

- Пневмония (9,8%)
- Бъбречна недостатъчност (включително остра) (6,3%)

Нежеланите реакции, наблюдавани по-често с Rd или Rd18, отколкото с MPT, са: диария (45,5%), умора (32,8%), болка в гърба (32,0%), астения (28,2%), безсъние (27,6%), обрив (24,3%), понижен апетит (23,1%), кашлица (22,7%), пирексия (21,4%) и мускулни спазми (20,5%).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често ( $\geq 5\%$ ) с мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от поддържащо лечение с леналидомид (MPR+R) или мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от плацебо (MPR+r), отколкото с мелфалан, преднизон и плацебо, последвано от плацебо (MPr+r), са:

- Фебрилна неутропения (6,0%)
- Анемия (5,3%)

Нежеланите реакции, наблюдавани по-често с MPR+R или MPR+ p, отколкото с MPr+p, са: неутропения (83,3%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (70,0%), левкопения (38,8%), запек (34,0%), диария (33,3%), обрив (28,9%), пирексия (27,0%), периферен оток (25,0%), кашлица (24,0%), понижен апетит (23,7%) и астения (22,0%).

#### Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

В две плацебо-контролирани проучвания фаза 3 353 пациента с мултиплен миелом са били експонирани на комбинацията леналидомид/дексаметазон и 351 – на комбинацията плацебо/дексаметазон.

Най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често при леналидомид/дексаметазон, отколкото при комбинацията плацебо/дексаметазон, са:

- Венозна тромбоемболия (тромбоза на дълбоките вени и белодробна емболия) (вж. точка 4.4).
- Неутропения от 4-та степен (вж. точка 4.4)

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, които са се проявили по-често при леналидомид и дексаметазон, отколкото при плацебо и дексаметазон в сборни клинични изпитвания при мултиплен миелом (ММ-009 и ММ-010), са умора (43,9 %), неутропения (42,2 %), запек (40,5 %), диария (38,5 %), мускулни крампи (33,4 %), анемия (31,4 %), тромбоцитопения (21,5 %) и обрив (21,2 %).

#### Миелодиспластични синдроми

Общият профил на безопасност на леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми се основава на данни от общо 286 пациенти от едно проучване фаза 2 и едно проучване фаза 3 (вж. точка 5.1). В проучването фаза 2 всичките 148 пациенти са били на лечение с леналидомид. В проучването фаза 3 69 пациенти са били на леналидомид 5 mg, 69 пациенти на леналидомид 10 mg и 67 пациенти са били на плацебо по време на двойнозаслепената фаза на проучването.

Повечето нежелани реакции обикновено са получени през първите 16 седмици на терапията с леналидомид.

Сериозните нежелани реакции включват:

- Венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия) (вж. точка 4.4)
- Неутропения от степен 3 или 4, фебрилна неутропения и тромбоцитопения от степен 3 или 4. (вж. точка 4.4)

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, които възникват по-често при групите на леналидомид в сравнение с контролното рамо в проучването фаза 3, са неутропения (76,8 %), тромбоцитопения (46,4 %), диария (34,8 %), запек (19,6 %), гадене (19,6 %), пруритус (25,4 %), обрив (18,1 %), умора (18,1 %) и мускулни спазми (16,7 %).

#### Мантелноклетъчен лимфом

Профилът на общата безопасност на леналидомид при пациенти с мантелноклетъчен лимфом е базиран на данни от 254 пациенти от едно рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 MCL-002 (вж. точка 5.1).

Допълнително нежелани лекарствени реакции от подкрепящото проучване MCL-001 са включени в Таблица 3.

Сериозните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по-често в проучване MCL-002 (с разлика от най-малко 2 процентни пункта) в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо, са:

- Неутропения (3,6 %)
- Белодробна емболия (3,6 %)
- Диария (3,6 %)

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, които възникват по-често в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо в проучване MCL-002 са неутропения (50,9 %), анемия (28,7 %), диария (22,8 %), умора (21,0 %), запек (17,4 %), пирексия (16,8 %) и обрив (включително алергичен дерматит) (16,2 %).

В проучване MCL-002 има като цяло явно увеличение на случаите на преждевременна (в рамките на 20 седмици) смърт. Пациентите с висок туморен товар на изходното ниво са с увеличен риск от преждевременна смърт, 16/81 (20 %) случаи на преждевременна смърт в рамото на леналидомид и 2/28 (7 %) случаи на преждевременна смърт в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответните цифри са 32/81 (39,5 %) и 6/28 (21 %) (вж. точка 5.1). По време на лечебен цикъл 1, 11/81 (14 %) пациенти с висок туморен товар са оттеглени от терапията в рамото на леналидомид спрямо 1/28 (4 %) в контролната група. Основната причина за оттеглянето от лечението на пациентите с висок туморен товар по време на лечебен цикъл 1 в рамото на леналидомид са нежелани събития, 7/11 (64 %). Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия  $\geq 5$  cm в диаметър или 3 лезии  $\geq 3$  cm.

#### Фоликуларен лимфом

Общият профил на безопасност на леналидомид в комбинация с ритуксимаб при пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом, е базиран на данни от 294 пациенти от рандомизирано, контролирано, проучване фаза 3 NHL-007. Освен това в Таблица 5 са включени и нежелани лекарствени реакции от подкрепящото проучване NHL-008.

Сериозните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани най-често (с разлика от най-малко 1 процентен пункт) в проучване NHL-007 в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб, са:

- Фебрилна неутропения (2,7%)
- Белодробна емболия (2,7%)
- Пневмония (2,7%)

В проучването NHL-007 нежеланите реакции, наблюдавани по-често в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб (с най-малко 2% по-висока честота между рамената), са неутропения (58,2%), диария (30,8%), левкопения (28,8%), запек (21,9%), кашлица (21,9%) и умора (21,9%).

#### Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с леналидомид, са изброени по-долу по системно-органични класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции са включени в съответната категория в таблицата по-долу според най-високата честота, наблюдавана в някое от основните клинични изпитвания.

#### Таблично обобщаване за монотерапия при ММ

Следващата таблица е на базата на данни от проучванията на НДММ при пациенти, подложени на АТСК и лекувани поддържащо с леналидомид. Данните не са коригирани в съответствие с по-продължителното приложение в рамената на лечение, съдържащо леналидомид, продължаващо до прогресия на болестта спрямо рамената на плацебо в основните проучвания при мултиплен миелом (вж. точка 5.1).

**Таблица 1. НЛР, съобщени в клинични изпитвания с пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид, като поддържащо лечение**

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><u>Много чести</u> Пневмония<sup>◊,а</sup>, инфекции на горните дихателни пътища, неутропенична инфекция, бронхит<sup>◊</sup>, грип<sup>◊</sup>, гастроентерит<sup>◊</sup>, синусит, назофарингит, ринит</p> <p><u>Чести</u> Инфекция<sup>◊</sup>, инфекция на пикочните пътища<sup>◊,*</sup>, инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция</p>	<p><u>Много чести</u> Пневмония<sup>◊,а</sup>, неутропенична инфекция</p> <p><u>Чести</u> Сепсис<sup>◊,b</sup>, бактериемия, белодробна инфекция<sup>◊</sup>, бактериална инфекция на долните дихателни пътища, бронхит<sup>◊</sup>, грип<sup>◊</sup>, гастроентерит<sup>◊</sup>, херпес зостер<sup>◊</sup>, инфекция<sup>◊</sup></p>
<b>Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	<p><u>Чести</u> Миелодиспластичен синдром<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<p><u>Много чести</u> Неутропения<sup>^,◊</sup>, фебрилна неутропения<sup>^,◊</sup>, тромбоцитопения<sup>^,◊</sup>, анемия, левкопения<sup>◊</sup>, лимфопения</p>	<p><u>Много чести</u> Неутропения<sup>^,◊</sup>, фебрилна неутропения<sup>^,◊</sup>, тромбоцитопения<sup>^,◊</sup>, анемия, левкопения<sup>◊</sup>, лимфопения</p> <p><u>Чести</u> Панцитопения<sup>◊</sup></p>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<p><u>Много чести</u> Хипокалиемия</p>	<p><u>Чести</u> Хипокалиемия, дехидратация</p>
<b>Нарушения на нервната система</b>	<p><u>Много чести</u> Парестезия</p> <p><u>Чести</u> Периферна невропатия<sup>c</sup></p>	<p><u>Чести</u> Главоболие</p>
<b>Съдови нарушения</b>	<p><u>Чести</u> Белодробна емболия<sup>◊,*</sup></p>	<p><u>Чести</u> Дълбока венозна тромбоза<sup>^,◊,д</sup></p>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Кашлица</p> <p><u>Чести</u> Диспнея<sup>◊</sup>, ринорея</p>	<p><u>Чести</u> Диспнея<sup>◊</sup></p>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Диария, запек, коремна болка, гадене</p> <p><u>Чести</u> Повръщане, болка в горната част на корема</p>	<p><u>Чести</u> Диария, повръщане, гадене</p>
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Отклонения във функционалните чернодробни показатели</p>	<p><u>Чести</u> Отклонения във функционалните чернодробни показатели</p>



Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Обрив, суха кожа	<u>Чести</u> Обрив, сърбеж
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Мускулни спазми  <u>Чести</u> Миалгия, костно-мускулна болка	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<u>Много чести</u> Умора, астения, пирексия	<u>Чести</u> Умора, астения

<sup>o</sup> Нежелани реакции, съобщавани като сериозни в клинични изпитвания с пациенти с НДММ, подложени на АТСК

<sup>†</sup> Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

<sup>^</sup> Вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции

<sup>a</sup> “Пневмония” комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (РТ): Бронхопневмония, Лобарна пневмония, Пневмония причинена от *Pneumocystis jiroveci*, Пневмония причинена от *Klebsiella*, Пневмония причинена от *Legionella*, Пневмония причинена от *Mycoplasma*, Пневмококова пневмония, Стрептококова пневмония, Вирусна пневмония, Белодробно нарушение, Пневмонит

<sup>b</sup> “Сепсис” комбинирани НС, включва като термин следните РТ: Бактериален сепсис, Пневмококов сепсис, Септичен шок, Стафилококов сепсис

<sup>g</sup> “Периферна невропатия” комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (РТ): Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Полиневропатия

<sup>†</sup> “Дълбока венозна тромбоза” комбинирани НС, включва като термин следните РТ: Дълбока венозна тромбоза, Тромбоза, Венозна тромбоза

### Резюме в табличен вид за комбинирана терапия при ММ

Следната таблица е съставена от данни, събрани по време на проучванията при мултиплен миелом с комбинирана терапия. Данните не са коригирани в съответствие с по-голямата продължителност на лечението в рамената, съдържащи леналидомид, продължено до прогресия на заболяването, спрямо рамената на сравнителен лекарствен продукт в основните проучвания на мултиплен миелом (вж. точка 5.1).

Таблица 2. НЛР, съобщени в клинични проучвания при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, дексаметазон или мелфалан и преднизон

Системо-органи класове / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><u>Много чести</u> Пневмония<sup>◊,◊◊</sup>, инфекция на горните дихателни пътища<sup>◊</sup>, бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)<sup>◊</sup>, назофарингит, фарингит, бронхит<sup>◊</sup>, ринит</p> <p><u>Чести</u> Сепсис<sup>◊,◊◊</sup>, белодробна инфекция<sup>◊◊</sup>, инфекция на пикочните пътища<sup>◊◊</sup>, синусит<sup>◊</sup></p>	<p><u>Чести</u> Пневмония<sup>◊,◊◊</sup>, бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)<sup>◊</sup>, целулит<sup>◊</sup>, сепсис<sup>◊</sup>, белодробна инфекция<sup>◊◊</sup>, бронхит<sup>◊</sup>, инфекция на дихателните пътища<sup>◊◊</sup>, инфекция на пикочните пътища<sup>◊◊</sup>, инфекциозен ентероколит</p>
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	<p><u>Нечести</u> Базалноклетъчен карцином<sup>^,◊</sup>, сквамозноклетъчен рак на кожата<sup>^,◊,*</sup></p>	<p><u>Чести</u> Остра миелоидна левкемия<sup>◊</sup>, миелодиспластичен синдром<sup>◊</sup>, сквамозноклетъчен карцином на кожата<sup>^,◊,**</sup></p> <p><u>Нечести</u> Остра левкемия от Т-клетъчен тип<sup>◊</sup>, базалноклетъчен карцином<sup>^,◊</sup>, тумор-лизис синдром</p>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<p><u>Много чести</u> Неутропения<sup>^,◊,◊◊</sup>, тромбоцитопения<sup>^,◊,◊◊</sup>, анемия<sup>◊</sup>, хеморагично нарушение<sup>^</sup>, левкопении, лимфопения</p> <p><u>Чести</u> Фебрилна неутропения<sup>^,◊</sup>, панцитопения<sup>◊</sup></p> <p><u>Нечести</u> Хемолиза, автоимунна хемолитична анемия, хемолитична анемия</p>	<p><u>Много чести</u> Неутропения<sup>^,◊,◊◊</sup>, тромбоцитопения<sup>^,◊,◊◊</sup>, анемия<sup>◊</sup>, левкопении, лимфопения</p> <p><u>Чести</u> Фебрилна неутропения<sup>^,◊</sup>, панцитопения<sup>◊</sup>, хемолитична анемия</p> <p><u>Нечести</u> Хиперкоагулация, коагулопатия</p>
<b>Нарушения на имунната система</b>	<p><u>Нечести</u> Свръхчувствителност<sup>^</sup></p>	
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	<p><u>Чести</u> Хипотиреоидизъм</p>	

Системо-органични класове / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<p><u>Много чести</u> Хипокалиемия<sup>◊,◊◊</sup>, хипергликемия, хипогликемия, хипокалциемия<sup>◊</sup>, хипонатриемия<sup>◊</sup>, дехидратация<sup>◊◊</sup>, понижен апетит<sup>◊◊</sup>, понижено телло</p> <p><u>Чести</u> Хипомагнезиемия, хиперурикемия, хиперкалциемия<sup>+</sup></p>	<p><u>Чести</u> Хипокалиемия<sup>◊,◊◊</sup>, хипергликемия, хипокалциемия<sup>◊</sup>, захарен диабет<sup>◊</sup>, хипофосфатемия, хипонатриемия<sup>◊</sup>, хиперурикемия, подагра, дехидратация<sup>◊◊</sup>, понижен апетит<sup>◊◊</sup>, понижено телло</p>
<b>Психични нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Депресия, безсъние</p> <p><u>Нечести</u> Загуба на либидо</p>	<p><u>Чести</u> Депресия, безсъние</p>
<b>Нарушения на нервната система</b>	<p><u>Много чести</u> Периферни невропатии<sup>◊◊</sup>, парестезия, замаяност<sup>◊◊</sup>, тремор, промяна на вкуса, главоболие</p> <p><u>Чести</u> Атаксия, нарушение на равновесието, синкоп<sup>◊◊</sup>, невралгия, дизестезия</p>	<p><u>Много чести</u> Периферни невропатии<sup>◊◊</sup></p> <p><u>Чести</u> Цереброваскуларен инцидент<sup>◊</sup>, замаяност<sup>◊◊</sup>, синкоп<sup>◊◊</sup>, невралгия</p> <p><u>Нечести</u> Вътречерепен кръвоизлив<sup>^</sup>, преходна исхемична атака, церебрална исхемия</p>
<b>Нарушения на очите</b>	<p><u>Много чести</u> Катаракти, замъглено виждане</p> <p><u>Чести</u> Намалена острота на зрението,</p>	<p><u>Чести</u> Катаракта</p> <p><u>Нечести</u> Слепота</p>
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	<p><u>Чести</u> Глухота (включително хипоакузия), тинитус</p>	
<b>Сърдечни нарушения</b>	<p><u>Чести</u> Предсърдно мъждене<sup>◊,◊◊</sup>, брадикардия</p> <p><u>Нечести</u> Аритмия, удължен QT-интервал, предсърдно трептене, вентрикуларни екстрасистоли</p>	<p><u>Чести</u> Инфаркт на миокарда (включително остър)<sup>^,◊</sup>, предсърдно мъждене<sup>◊,◊◊</sup>, застойна сърдечна недостатъчност<sup>◊</sup>, тахикардия, сърдечна недостатъчност<sup>◊,◊◊</sup>, миокардна исхемия<sup>◊</sup></p>

Системо-органи класове / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Съдови нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Венозни тромбоемболични събития<sup>^</sup>, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия<sup>^,◊,◊◊</sup>, хипотония<sup>◊◊</sup></p> <p><u>Чести</u> Хипертония, екхимоза<sup>^</sup></p>	<p><u>Много чести</u> Венозни тромбоемболични събития<sup>^</sup>, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия<sup>^,◊,◊◊</sup></p> <p><u>Чести</u> Васкулит, хипотония<sup>◊◊</sup>, хипертония</p> <p><u>Нечести</u> Исхемия, периферна исхемия, вътречерепна тромбоза на венозните синуси</p>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Диспнея<sup>◊,◊◊</sup>, епистаксис<sup>^</sup>, кашлица</p> <p><u>Чести</u> Дисфония</p>	<p><u>Чести</u> Респираторен дистрес<sup>◊</sup>, диспнея<sup>◊,◊◊</sup>, плеврална болка<sup>◊◊</sup>, хипоксия<sup>◊◊</sup></p>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Диария<sup>◊,◊◊</sup>, запек<sup>◊</sup>, болка в корема<sup>◊◊</sup>, гадене, повръщане<sup>◊◊</sup>, диспепсия, сухота в устата, стоматит</p> <p><u>Чести</u> Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт (включително ректален кръвоизлив, хемороиден кръвоизлив, кървене от пептични язви и кървене от венците)<sup>^,◊,◊◊</sup>, дисфагия</p> <p><u>Нечести</u> Колит, възпаление на цекума</p>	<p><u>Чести</u> Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт<sup>^,◊,◊◊</sup>, обструкция на тънките черва<sup>◊◊</sup>, диария<sup>◊◊</sup>, запек<sup>◊</sup>, болка в корема<sup>◊◊</sup>, гадене, повръщане<sup>◊◊</sup></p>
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	<p><u>Много чести</u> Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза</p> <p><u>Чести</u> Хепатоцелуларно увреждане<sup>◊◊</sup>, отклонения във функционалните чернодробни показатели<sup>◊</sup>, хипербилирубинемия</p> <p><u>Нечести</u> Чернодробна недостатъчност<sup>^</sup></p>	<p><u>Чести</u> Холестаза<sup>◊</sup>, хепатотоксичност, хепатоцелуларно увреждане<sup>◊◊</sup>, повишена аланин аминотрансфераза, отклонения във функционалните чернодробни показатели<sup>◊</sup></p> <p><u>Нечести</u> Чернодробна недостатъчност<sup>^</sup></p>

Системо-органи класове / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<p><u>Много чести</u> Обриви<sup>∅∅</sup>, пруритус</p> <p><u>Чести</u> Уртикария, хиперхидроза, суха кожа, хиперпигментация на кожата, екзема, еритема</p> <p><u>Нечести</u> Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми<sup>∅∅</sup>, промяна в цвета на кожата, реакция на фоточувствителност</p>	<p><u>Чести</u> Обриви<sup>∅∅</sup></p> <p><u>Нечести</u> Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми<sup>∅∅</sup></p>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<p><u>Много чести</u> Мускулна слабост<sup>∅∅</sup>, мускулни спазми, болка в костите<sup>∅</sup>, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба<sup>∅,∅∅</sup>), болка в крайник, миалгия артралгия<sup>∅</sup></p> <p><u>Чести</u> Отоци на ставите</p>	<p><u>Чести</u> Мускулна слабост<sup>∅∅</sup>, болка в костите<sup>∅</sup>, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба<sup>∅,∅∅</sup>)</p> <p><u>Нечести</u> Отоци на ставите</p>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	<p><u>Много чести</u> Бъбречна недостатъчност (включително остра)<sup>∅,∅∅</sup></p> <p><u>Чести</u> Хематурия<sup>^</sup>, задържане на урина, инконтиненция на урина</p> <p><u>Нечести</u> Придобит синдром на Fanconi</p>	<p><u>Нечести</u> Бъбречна тубулна некроза</p>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	<p><u>Чести</u> Ерекtilна дисфункция</p>	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	<p><u>Много чести</u> Умора<sup>∅,∅∅</sup>, оток (включително периферен оток), пирексия<sup>∅,∅∅</sup>, астения, грипозно заболяване (включително пирексия, кашлица, миалгия, мускулно-скелетна болка, главоболие и схващане)</p> <p><u>Чести</u> Болка в гърдите<sup>∅,∅∅</sup>, летаргия</p>	<p><u>Много чести</u> Умора<sup>∅,∅∅</sup></p> <p><u>Чести</u> Периферен оток, пирексия<sup>∅,∅∅</sup>, астения</p>

Системо-органични класове / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Изследвания	<u>Много чести</u> <u>Повишена алкална фосфатаза в кръвта</u>  <u>Чести</u> Повишен С-реактивен протеин	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<u>Чести</u> Падане, контузии <sup>^</sup>	

<sup>∞</sup> Нежелани реакции, съобщавани като сериозни в клинични изпитвания при пациенти с НДММ, получавали леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

<sup>^</sup> вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

<sup>∅</sup> Нежелани лекарствени реакции, съобщени като сериозни в клиничните изпитвания при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон или с мелфалан и преднизон

<sup>†</sup> Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

\* Съобщава се за сквамозноклетъчен карцином на кожата в клиничните изпитвания при пациенти с миелом, лекувани преди с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с контролите

\*\* Съобщава се за сквамозноклетъчен карцином на кожата в клинично изпитване при новодиагностицирани пациенти с миелом на леналидомид/дексаметазон в сравнение с контролите

#### Резюме в табличен вид за монотерапията

Следните таблици са съставени от данни, събрани по време на основните проучвания при монотерапия на миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом.

**Таблица 3. НЛР, съобщени в клиничните изпитвания при пациенти с миелодиспластични синдроми, лекувани с леналидомид<sup>#</sup>**

Системо-органичен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<u>Много чести</u> Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) <sup>∅</sup>	<u>Много чести</u> Пневмония <sup>∅</sup>  <u>Чести</u> Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) <sup>∅</sup> , бронхит
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Много чести</u> Тромбоцитопения <sup>^,∅</sup> , неутропения <sup>^,∅</sup> , анемия <sup>∅</sup> , левкопения	<u>Много чести</u> Тромбоцитопения <sup>^,∅</sup> , неутропения <sup>^,∅</sup> , анемия <sup>∅</sup> , левкопения  <u>Чести</u> Фебрилна неутропения <sup>^,∅</sup>
Нарушения на ендокринната система	<u>Много чести</u> Хипотиреозидизъм	

<b>Системо-органен клас / Предпочитан термин</b>	<b>Всички НЛР/Честота</b>	<b>НЛР от 3–4 степен/Честота</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<u>Много чести</u> Понижен апетит  <u>Чести</u> Свръхнатрупване на желязо, Понижено тегло	<u>Чести</u> Хипергликемия <sup>◇</sup> , понижен апетит
<b>Психични нарушения</b>		<u>Чести</u> Промени в настроението <sup>◇,~</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	<u>Много чести</u> Замаяност, главоболие  <u>Чести</u> Парестезия	
<b>Сърдечни нарушения</b>		<u>Чести</u> Остър инфаркт на миокарда <sup>^,◇</sup> , предсърдно мъждене <sup>◇</sup> , сърдечна недостатъчност <sup>◇</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	<u>Чести</u> Хипертония, хематом	<u>Чести</u> Венозни тромбоемболични събития, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия <sup>^,◇</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<u>Много чести</u> Епистаксис <sup>^</sup>	
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<u>Много чести</u> Диария <sup>◇</sup> , болка в корема (включително горната част), гадене, повръщане, запек  <u>Чести</u> Сухота в устата, диспепсия	<u>Чести</u> Диария <sup>◇</sup> , гадене, зъбобол
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	<u>Чести</u> Отклонения във функционалните чернодробни показатели	<u>Чести</u> Отклонения във функционалните чернодробни показатели
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Обриви, суха кожа, пруритус	<u>Чести</u> Обриви, пруритус
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Мускулни спазми, болка в мускулно-скелетната система (включително болка в гърба <sup>◇</sup> и болка в крайник), артралгия, миалгия	<u>Чести</u> Болка в гърба <sup>◇</sup>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		<u>Чести</u> Бъбречна недостатъчност <sup>◇</sup>

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Умора, периферен оток, грипоподобно заболяване (включително пирексия, кашлица, фарингит, миалгия, мускулно-скелетна болка, главоболие)	<u>Чести</u> Пирексия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		<u>Чести</u> Падане

^вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

°Нежелани събития, съобщени като сериозни в клинични проучвания на миелодиспластични синдроми.

∇ Съобщават се промени в настроението като често сериозно нежелано събитие в проучването фаза 3 на миелодиспластични синдроми; не се съобщава като нежелано събитие от степен 3 или 4

Алгоритъм, приложен за включване в КХП: Всички НЛР, установени от алгоритъма по проучването фаза 3, са включени в КХП за ЕС. Извършена е допълнителна проверка за честотата на тези НЛР, установени от алгоритъма на проучването фаза 2 и, ако честотата им в проучването фаза 2 е по-висока, отколкото в проучването фаза 3, събитието е включено в КХП за ЕС с честотата, с която е възникнало в проучването фаза 2.

# Алгоритъм, приложен при миелодиспластични синдроми:

- Проучване фаза 3 на миелодиспластични синдроми (двойнозаслепена популация за безопасност, разлика между леналидомид 5/10 mg и плацебо по начална схема за прилагане, проявена при най-малко 2 пациента)
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при  $\geq 5\%$  от пациентите на леналидомид, и най-малко 2 % разлика в съотношението между леналидомид и плацебо.
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при 1 % от пациентите на леналидомид и най-малко 1 % разлика в съотношението между леналидомид и плацебо.
  - Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при 1 % от пациентите на леналидомид и най-малко 1 % разлика в съотношението между леналидомид и плацебо.
- Проучване фаза 2 на миелодиспластични синдроми
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при  $\geq 5\%$  от лекуваните с леналидомид пациенти
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при 1 % от лекуваните с леналидомид пациенти
  - Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при 1 % от лекуваните с леналидомид пациенти

**Таблица 4. НЛР, съобщени в клиничните изпитвания при пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с леналидомид**

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<u>Много чести</u> Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) <sup>∇</sup> , назофарингит, пневмония <sup>∇</sup>  <u>Чести</u> Синузит	<u>Чести</u> Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) <sup>∇</sup> , пневмония <sup>∇</sup>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<u>Чести</u> Реакция на активиране на тумора	<u>Чести</u> Реакция на активиране на тумора, сквамозноклетъчен карцином на кожата <sup>^,∇</sup> , базалноклетъчен карцином <sup>^,∇</sup>



Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<u>Много чести</u> Тромбоцитопения <sup>^</sup> , неутропения <sup>^,◇</sup> , левкопения <sup>◇</sup> , анемия <sup>◇</sup>  <u>Чести</u> Фебрилна неутропения <sup>^,◇</sup>	<u>Много чести</u> Тромбоцитопения <sup>^</sup> , неутропения <sup>^,◇</sup> , анемия  <u>Чести</u> Фебрилна неутропения <sup>^,◇</sup> , левкопения <sup>◇</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	<u>Много чести</u> Понижен апетит, понижено тегло, хипокалиемия  <u>Чести</u> Дехидратация <sup>◇</sup>	<u>Чести</u> Дехидратация <sup>◇</sup> , хипонатриемия, хипокалциемия
<b>Психични нарушения</b>	<u>Чести</u> Безсъние	
<b>Нарушения на нервната система</b>	<u>Чести</u> Дисгеузия, главоболие, периферна невропатия	<u>Чести</u> Периферна сензорна невропатия, летаргия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	<u>Чести</u> Вертиго	
<b>Сърдечни нарушения</b>		<u>Чести</u> Инфаркт на миокарда (включително остър) <sup>^,◇</sup> , сърдечна недостатъчност
<b>Съдови нарушения</b>	<u>Чести</u> Хипотония <sup>◇</sup>	<u>Чести</u> Дълбока венозна тромбоза <sup>◇</sup> , белодробна емболия <sup>^,◇</sup> , хипотония <sup>◇</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<u>Много чести</u> Диспнея <sup>◇</sup>	<u>Чести</u> Диспнея <sup>◇</sup>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<u>Много чести</u> Диария <sup>◇</sup> , гадене <sup>◇</sup> , повръщане <sup>◇</sup> , запек  <u>Чести</u> Коремна болка <sup>◇</sup>	<u>Чести</u> Диария <sup>◇</sup> , коремна болка <sup>◇</sup> , запек
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Обриви (включително алергичен дерматит), пруритус  <u>Чести</u> Нощно изпотяване, суха кожа	<u>Чести</u> Обриви
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	<u>Много чести</u> Мускулни спазми, болка в гърба  <u>Чести</u> Артралгия, болка в крайник, мускулна слабост <sup>◇</sup>	<u>Чести</u> Болка в гърба, мускулна слабост <sup>◇</sup> , артралгия, болка в крайник

Системо-органен клас/ Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		<u>Чести</u> Бъбречна недостатъчност <sup>◇</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Умора, астения <sup>◇</sup> , периферен оток, грипоподобно заболяване (включително пирексия <sup>◇</sup> , кашлица)  <u>Чести</u> Студени тръпки	<u>Чести</u> Пирексия <sup>◇</sup> , астения <sup>◇</sup> , умора

<sup>^</sup>вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

<sup>◇</sup>Нежелани събития, съобщени като сериозни в клинични проучвания на мантелноклетъчен лимфом.

Алгоритъм, приложен за мантелноклетъчен лимфом:

- Контролирано фаза 2 проучване на мантелноклетъчен лимфом
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при  $\geq 5\%$  от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 2 % разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при  $\geq 1\%$  от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 1,0 % разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
  - Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при  $\geq 1\%$  от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 1,0 % разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
- Проучване фаза 2 на мантелноклетъчен лимфом с едно рамо
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при  $\geq 5\%$  от пациентите
  - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4, съобщени при 2 или повече пациенти
  - Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития, съобщени при 2 или повече пациенти

#### Резюме в табличен вид за комбинирана терапия при ФЛ

Следната таблица е съставена от данни, събрани по време на основните проучвания (NHL-007 и NHL-008), в които при пациенти с фоликуларен лимфом, е използван леналидомид в комбинация с ритуксимаб.

**Таблица 5: НЛР, съобщени в клиничните изпитвания при пациенти с фоликуларен лимфом, лекувани с леналидомид в комбинация с ритуксимаб**

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Инфекции и инфестации	<u>Много чести</u> Инфекция на горните дихателни пътища  <u>Чести</u> Пневмония <sup>◇</sup> , грип, бронхит, синусит, инфекция на пикочните пътища	<u>Чести</u> Пневмония <sup>◇</sup> , сепсис <sup>◇</sup> , белодробна инфекция, бронхит, гастроентерит, синусит, инфекция на пикочните пътища, целулит <sup>◇</sup>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<u>Много чести</u> Активиране на тумора <sup>^</sup>  <u>Чести</u> Сквамозноклетъчен карцином на кожата <sup>◇, ^, +</sup>	<u>Чести</u> Базалноклетъчен карцином <sup>^, ◇</sup>

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Много чести</u> Неутропения <sup>^,◇</sup> , анемия <sup>◇</sup> , тромбоцитопения <sup>^</sup> , левкопения <sup>**</sup> Лимфопения <sup>***</sup>	<u>Много чести</u> Неутропения <sup>^,◇</sup>  <u>Чести</u> Анемия <sup>◇</sup> , тромбоцитопения <sup>^</sup> , фебрилна неутропения <sup>◇</sup> , панцитопения, левкопения <sup>**</sup> , лимфопения <sup>***</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Много чести</u> Понижен апетит, хипокалиемия  <u>Чести</u> Хипофосфатемия, дехидратация	<u>Чести</u> Дехидратация, хиперкалциемия <sup>◇</sup> , хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия
Психични нарушения	<u>Чести</u> Депресия, безсъние	
Нарушения на нервната система	<u>Много чести</u> Главоболие, замаяност  <u>Чести</u> Периферна сензорна невропатия, промяна на вкуса	<u>Чести</u> Синкоп
Сърдечни нарушения	<u>Нечести</u> Аритмия <sup>◇</sup>	
Съдови нарушения	<u>Чести</u> Хипотония	<u>Чести</u> Белодробна емболия <sup>^,◇</sup> , хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Много чести</u> Диспнея <sup>◇</sup> , кашлица,  <u>Чести</u> Орофарингеална болка, дисфония	<u>Чести</u> Диспнея <sup>◇</sup>
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Коремна болка <sup>◇</sup> , диария, запек, гадене, повръщане, диспепсия  <u>Чести</u> Болка в горната част на корема, стоматит, сухота в устата,	<u>Чести</u> Коремна болка <sup>◇</sup> , диария, запек, стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Много чести</u> Обрив <sup>*</sup> , пруритус  <u>Чести</u> Суха кожа, нощно изпотяване, еритем	<u>Чести</u> Обрив <sup>*</sup> , пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<u>Много чести</u> Мускулни спазми, болка в гърба, артралгия  <u>Чести</u> Болка в крайник, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата	<u>Чести</u> Мускулна слабост, болка във врата

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		<u>Чести</u> Остро бъбречно увреждане <sup>◊</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Пирексия, умора, астения, периферен оток <u>Чести</u> Неразположение, студени тръпки	<u>Чести</u> Умора, астения
Изследвания	<u>Много чести</u> Повишена аланин аминотрансфераза  <u>Чести</u> Понижено тегло, повишен билирубин в кръвта	

<sup>◊</sup>вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Алгоритъм, приложен за фоликуларен лимфом:

Контролирано изпитване фаза 3:

- NHL-007 НЛР- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития (НС) при  $\geq 5,0\%$  от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко  $2,0\%$  по-висока честота (%) в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност)
- NHL-007 НЛР ст. 3/4 - Всички възникващи по време на лечението НС от степен 3 или степен 4 при най-малко  $1,0\%$  от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко  $1,0\%$  по-висока честота в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност)
- NHL-007 Сериозни НЛР- Всички сериозни възникващи по време на лечението НС при най-малко  $1,0\%$  от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко  $1,0\%$  по-висока честота в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност)

ФЛ изпитване фаза 3 с едно рамо:

- NHL-008 НЛР- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при  $\geq 5,0\%$  от пациентите
- NHL-008 НЛР ст. 3/4 - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3/4, съобщавани при  $\geq 1,0\%$  от пациентите
- NHL-008 Сериозни НЛР- Всички сериозни възникващи по време на лечението нежелани събития, съобщавани при  $\geq 1,0\%$  от пациентите

<sup>◊</sup> Нежелани събития, съобщени като сериозни при клинични изпитвания при фоликуларен лимфом

<sup>+</sup> Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

<sup>\*</sup> „Обрив“ включва ПТ обрив и макулопапулозен обрив

<sup>\*\*</sup> „Левкопения“ включва ПТ левкопения и понижен брой на белите кръвни клетки

<sup>\*\*\*</sup> „Лимфопения“ включва ПТ лимфопения и понижен брой на лимфоцитите

### Резюме в табличен вид на нежеланите реакции след пускането на пазара

Освен горепосочените нежелани реакции, проявени при основните клинични изпитвания, следната таблица е съставена от данни, получени след пускането на пазара.

### **Таблица 6. НЛР, съобщени от употребата след пускане на пазара при пациенти, лекувани**

с леналидомид

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	<u>С неизвестна честота</u> Вирусни инфекции, включително реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В	<u>С неизвестна честота</u> Вирусни инфекции, включително реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>		<u>Редки</u> Тумор-лизис синдром
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	<u>С неизвестна честота</u> Придобита хемофилия	
<b>Нарушения на имунната система</b>	<u>Редки</u> Анафилактична реакция^  <u>С неизвестна честота</u> Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	<u>Редки</u> Анафилактична реакция^
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	<u>Чести</u> Хипертиреозидизъм	
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	<u>Нечести</u> Белодробна хипертония	<u>Редки</u> Белодробна хипертония  <u>С неизвестна честота</u> Интерстициален пневмонит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		<u>С неизвестна честота</u> Панкреатит, стомашно-чревна перфорация (вкл. перфорация на дивертикул, на тънкото и дебелото черво)^
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	<u>С неизвестна честота</u> Остра чернодробна недостатъчност^, токсичен хепатит^, цитолитичен хепатит^, холестатичен хепатит^, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит^	<u>С неизвестна честота</u> Остра чернодробна недостатъчност^, Токсичен хепатит^

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР от 3–4 степен/Честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	<u>С неизвестна честота</u> Вирусни инфекции, включително реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В	<u>С неизвестна честота</u> Вирусни инфекции, включително реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		<u>Нечести</u> Ангиедем  <u>Редки</u> Синдром на Stevens-Johnson ^, токсична епидермална некролиза ^  <u>С неизвестна честота</u> Левкоцитокластичен васкулит, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми^

^ вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Тератогенност

Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животовастрашаващи вродени дефекти. При маймуни леналидомид предизвиква малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж. точки 4.6 и 5.3). Ако при хора по време на бременността се приема леналидомид, се очаква тератогенен ефект.

##### Неутропения и тромбоцитопения

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК, лекувани с поддържащо лечение с леналидомид

Поддържащото лечение с леналидомид след АТСК се свързва с по-висока честота на неутропения степен 4 в сравнение с поддържащо приложение на плацебо (съответно 32,1% спрямо 26,7% [16,1% спрямо 1,8% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104 и 16,4% спрямо 0,7% при IFM 2005-02). Появилото се в резултат на лечението НС неутропения, водещо до спиране на леналидомид се наблюдава съответно при 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Фебрилна неутропения степен 4 се съобщава със сходна честота при рамената на поддържащо лечение с леналидомид, в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в двете проучвания (съответно 0,4% спрямо 0,5% [0,4% спрямо 0,5% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104 и 0,3% спрямо 0% при IFM 2005-02).

Поддържащо лечение с леналидомид след АТСК се свързва с по-висока честота на тромбоцитопения степен 3 или 4, в сравнение с поддържащо приложение на плацебо (съответно 37,5% спрямо 30,3% [17,9% спрямо 4,1% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104 и 13,0% спрямо 2,9% при IFM 2005-02).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Неутропения степен 4 се наблюдава в рамото на RVd в по-малка степен отколкото в сравнителното рамо на Rd (2,7% спрямо 5,9%) в проучването SWOG S0777. Фебрилна

неутропения степен 4 се съобщава със сходни честоти в рамото на RVd и рамото на Rd (0,0% спрямо 0,4%).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 се наблюдава в рамото на RVd в по-висока степен отколкото в сравнителното рамо на Rd (17,2 % спрямо 9,4%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с по-малка честота на неутропения от 4-та степен (8,5% при Rd и Rd18 в сравнение с МРТ (15%). Фебрилна неутропения от 4-та степен се наблюдава рядко (0,6% при Rd и Rd18 в сравнение с 0,7% при МРТ).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с по-малка честота на тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен (8,1 при Rd и Rd18) в сравнение с МРТ (11,1%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (34,1% при MPR+R/MPR+p) в сравнение с MPr+p (7,8%). Наблюдавана е повишена честота на фебрилна неутропения от 4-та степен (1,7% при MPR+R/MPR+p в сравнение с 0,0% при MPr+p).

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен (40,4% при MPR+R/MPR+p), в сравнение с MPr+p (13,7%).

- Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (5,1 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,6 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон). Епизоди на фебрилна неутропения от 4-та степен са наблюдавани рядко (0,6 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,0 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен (съответно 9,9 % и 1,4 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнени с 2,3 % и 0,0 % при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон).

- Пациенти с миелодиспластични синдроми

При пациентите с миелодиспластични синдроми леналидомид се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или 4 (74,6 % при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 14,9 % при пациентите на плацебо в проучването фаза 3). Епизоди на фебрилна неутропения от степен 3 или 4 се наблюдават при 2,2 % от пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 0,0 % при пациентите на плацебо. Леналидомид се свързва с по-висока честота на тромбоцитопения степен 3 или 4 (37 % при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 1,5 % при пациентите на плацебо в проучването фаза 3).

- Пациенти с мантелноклетъчен лимфом

При пациентите с мантелноклетъчен лимфом леналидомид се свързва с по-висока честота на степен 3 или 4 неутропения (43,7 % при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 33,7 % при пациентите в контролното рамо в проучването фаза 2). Епизоди на степен 3 или 4 фебрилна неутропения се наблюдават при 6,0 % от пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 2,4 % при пациентите в контролното рамо.

- Пациенти с фоликуларен лимфом

Комбинацията на леналидомид с ритуксимаб при фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или степен 4 (50,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 12,2% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб). Всички случаи на неутропения от степен 3 или 4 са обратими посредством временно прекъсване или намаляване на дозата и/или поддържащо лечение с растежни фактори. Освен това фебрилна неутропения се наблюдава рядко (2,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0,7% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб).

Леналидомид в комбинация с ритуксимаб се свързва и с по-висока честота на тромбоцитопения от степен 3 или 4 (1,4% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб пациенти).

#### Венозна тромбоемболия

Повишен риск от ДВТ и БЕ се свързва с употребата на комбинация от леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом и в по-малка степен при пациенти, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, или при пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом, лекувани с монотерапия с леналидомид (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на стимулиращи еритропоезата средства или анамнеза за ДВТ също могат да увеличат риска от тромбоза при тези пациенти.

#### Инфаркт на миокарда

Инфаркт на миокарда се съобщава при пациенти, получаващи леналидомид, особено при тези с известни рискови фактори.

#### Хеморагични нарушения

Хеморагичните нарушения са дадени под няколко системно-органични класове: Нарушения на кръвта и лимфната система; нарушения на нервната система (интракраниален кръвоизлив); респираторни, гръдни и медиастинални нарушения (епистаксис); стомашно-чревни нарушения (кървене от венците, хемороиден кръвоизлив, ректален кръвоизлив); нарушения на бъбреците и пикочните пътища (хематурия); наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции (контузии) и съдови нарушения (екхимоза).

#### Алергични реакции и тежки кожни реакции

Съобщават се случаи на алергични реакции, включително ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употребата на леналидомид. В литературата се съобщава за възможна кръстосана реакция между леналидомид и талидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с талидомид, не трябва да получават леналидомид (вж. точка 4.4).

#### Втори първични злокачествени заболявания

\*В клинични проучвания на лекувани преди това пациенти с миелом с леналидомид/дексаметазон в сравнение с контролите, включващи главно базалноклетъчен или сквамозноклетъчен рак на кожата.

#### Остра миелоидна левкемия

- Мултиплен миелом

Случаи на ОМЛ се наблюдават в клиничните изпитвания при новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, провеждащи лечение с леналидомид в комбинация с мелфалан, или непосредствено след ВДМ/АТСК (вж. точка 4.4). Това повишение не се наблюдава в клинични изпитвания на новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, приемащи леналидомид в комбинация с дексаметазон, в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.



- Миелодиспластични синдроми

Променливите на изходно ниво, включващи комплексна цитогенетика и TP53 мутация, се свързват с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са трансфузионно-зависими и имат аномалията делеция 5q (вж. точка 4.4). Изчисленият 2-годишен кумулативен риск от прогресия до ОМЛ е 13,8 % при пациенти с аномалията изолирана делеция 5q в сравнение с 17,3 % при пациенти с делеция 5q и една допълнителна цитогенетична аномалия и 38,6 % при пациенти с комплексен кариотип.

В *post-hoc* анализ на едно клинично изпитване с леналидомид при миелодиспластични синдроми изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5 % при ИНС-p53 положителни пациенти и 3,6 % при ИНС-p53 отрицателни пациенти ( $p=0,0038$ ). При ИНС-p53 положителните пациенти се наблюдава по-ниска честота на прогресия до ОМЛ сред пациентите, които са постигнали отговор независимост от трансфузия (НТ) (11,1 %) в сравнение с непостигналите отговор (34,8 %).

#### Чернодробни нарушения

Съобщава се за следните нежелани реакции след пускането на пазара (с неизвестна честота): остра чернодробна недостатъчност и холестаза (и двете с потенциално фатален изход), токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит.

#### Рабдомиолиза

Наблюдавани са редки случаи на рабдомиолиза, някои от които при прилагане на леналидомид със статин.

#### Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и случаи на хипертиреоидизъм (вж. точка 4.4 Нарушения на щитовидната жлеза).

#### Реакция на активиране на тумора и тумор-лизис синдром

В проучването MCL-002 приблизително 10 % от лекуваните с леналидомид пациенти получават TFR в сравнение с 0 % в контролното рамо. Мнозинството от събитията възникват в цикъл 1, всички са оценени като свързани с лечението, а мнозинството от съобщенията са за степен 1 или 2. Пациентите с висок МРІ при поставяне на диагнозата или с туморна маса (най-малко една лезия, която е  $\geq 7$  cm в най-дългия диаметър) на изходното ниво могат да са в риск от TFR. В проучването MCL-002 TLS се съобщава при един пациент във всяко от двете рамена за лечение. В подкрепящото проучване MCL-001 приблизително 10 % от пациентите получават TFR; всички съобщения са за степен 1 или 2 по тежест и всички са оценени като свързани с лечението. Болшинството от събитията възникват в цикъл 1. Няма съобщения за TLS в проучването MCL-001 (вж. точка 4.4).

В проучването NHL-007 TFR се съобщава при 19/146 (13,0%) от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб спрямо 1/148 (0,7%) пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб. Повечето случаи на TFR (18 от 19), съобщени в рамото на леналидомид/ритуксимаб, възникват по време на първите два цикъла на лечение. Един пациент с ФЛ в рамото на леналидомид/ритуксимаб получава TFR събитие от степен 3 спрямо нито един пациент в рамото на плацебо/ритуксимаб. В проучването NHL-008 7/177 (4,0%) от пациентите с ФЛ получават TFR; (3 съобщения са степен 1 по тежест, а 4 съобщения са степен 2); като 1 съобщение се счита за сериозно. В проучването NHL-007, TLS възниква при 2 пациенти с ФЛ (1,4%) в рамото на леналидомид/ритуксимаб и не възниква при нито един пациенти с ФЛ в рамото на плацебо/ритуксимаб; нито един от двамата пациенти не е имал събитие от степен 3 или 4. TLS възниква при 1 пациент с ФЛ (0,6%) в проучването NHL-008. Това единично събитие е определено като сериозна нежелана реакция от степен 3. В проучването NHL-007 нито един пациент не се налага да прекъсва терапията с леналидомид/ритуксимаб поради TFR или TLS.

#### Стомашино-чревни нарушения

По време на лечението с леналидомид се съобщава за стомашно-чревни перфорации. Стомашно-чревните перфорации могат да доведат до септични усложнения и могат да се асоциират с фатален изход.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма специфичен опит в лечението на предозиране на леналидомид при пациенти, въпреки че в проучвания за дозов диапазон някои пациенти са били експонирани до 150 mg, а при еднократни проучвания някои пациенти са експонирани до 400 mg. Лимитиращата дозата токсичност в тези проучвания е била основно хематологична. В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имуносупресанти. АТС код: L04AX04.

#### Механизъм на действие

Леналидомид се свързва директно с цереблон. Цереблон е компонент на кулин-RING E3 убиквитинлигазен ензимен комплекс, който включва свързващия увреда на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) белтък 1 (damage-binding protein 1, DDB1), кулин 4 (cullin 4, CUL4) и регулатора на кулините 1 (regulator of cullins 1, Roc1). В хемопоетични клетки леналидомид, свързвайки се с цереблон, привлича субстратните белтъци Aiolos и Ikaros, лимфоидни транскрипционни фактори; това води до тяхното убиквитиниране и последващо разграждане, което води до преки цитотоксични и имуномодулаторни ефекти.

По-специално леналидомид инхибира пролиферацията и повишава апоптозата на определени хемопоетични туморни клетки (включително плазмените ММ туморни клетки, туморните клетки на фоликуларен лимфом и тези с делеция на хромозома 5), засилва медирания от Т клетките и естествените клетки убийци (НК) имунитет и повишава броя на НК, Т и НК Т клетките. При МДС с делеция 5q леналидомид селективно инхибира клона с аномалия, като повишава апоптозата на клетките с делеция 5q.

Комбинацията на леналидомид и ритуксимаб повишава антияло-зависимата клетъчна цитотоксичност (ADCC) и директната апоптоза на туморните клетки на фоликуларния лимфом.

Механизмът на действие на леналидомид включва и допълнителни действия като антиангиогенни и проеритропоетични свойства. Леналидомид инхибира ангиогенезата чрез блокиране на миграцията и адхезията на ендотелните клетки и формирането на микросъдове, засилва продукцията на фетален хемоглобин от CD34+ хемопоетичните стволови клетки и инхибира продукцията на проинфламаторни цитокини (напр. TNF- $\alpha$  и IL-6) от моноцитите.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени в шест проучвания фаза 3 при новодиагностициран мултиплен миелом и в две проучвания фаза 3 при рецидивиращ рефрактерен мултиплен миелом, едно фаза 3 проучване и едно фаза 2 проучване при

миелодиспластични синдроми, и едно фаза 2 при мантелноклетъчен лимфом, и едно фаза 3 плюс едно фаза 3б проучване при иНХЛ, както е описано по-долу.

#### Новодиагностициран мултиплен миелом

- Поддържащо лечение с леналидомид при пациенти, подложени на АТСК

Ефикасността и безопасността на поддържащо лечение с леналидомид е оценено в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи проучвания фаза 3, с 2 рамена, паралелно групи, плацебо-контролирани проучвания: CALGB 100104 и IFM 2005-02

#### *CALGB 100104*

Подходящи са пациенти на възраст между 18 и 70 години с активен ММ налагащ лечение и без предходна прогресия след начално лечение.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в рамките на 90-100 дни след АТСК за поддържащо лечение или с леналидомид, или с плацебо. Поддържащата доза е 10 mg веднъж дневно в дни 1-28 в повтарящи се 28-дневни цикли (с повишаване до 15 mg веднъж дневно след 3 месеца при липса на ограничаваща дозата токсичност), като лечението продължава до прогресията на болестта.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП) от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, в зависимост от това кое се случи първо; в проучването крайната точка за обща преживяемост не е било възможно да се оцени. Общо 460 пациенти са рандомизирани: 231 пациенти на леналидомид и 229 пациенти на плацебо. Демографските и свързаните с болестта характеристики са балансирани между двете групи.

Проучването е разслепено след препоръка на комитета наблюдаващ данните, след като е преминала границата за предварително планирания междинен анализ на ПБП. След разслепяването на пациентите в групата на плацебо се разрешава да преминат на леналидомид преди прогресиране на болестта.

Резултатите за ПБП при разслепяването, след предварително планирания междинен анализ, при използване на гранична дата 17 декември 2009 г. (15,5 месеца проследяване), показва 62% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на леналидомид (HR = 0,38; 95% ДИ 0,27; 0,54; p <0,001). Медианата на общата ПБП е 33,9 месеца (95% ДИ NE, NE) в рамото на леналидомид срещу 19,0 месеца (95% ДИ 16,2; 25,6) в рамото на плацебо.

Ползата по отношение на ПБП се наблюдава както в подгрупата пациенти с ПО, така и в подгрупата пациенти, които не постигат ПО.

В таблица 7 са представени резултатите за проучването с дата на заключение 1 февруари 2016 г.

**Таблица 7: Резюме на общите данни за ефикасност**

	Леналидомид (N = 231)	Плацебо (N = 229)
<b>Оценена от изследвателя ПБП</b>		
Медиана <sup>a</sup> на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9; 71,7)	<b>29,4</b> (20,7; 35,5)
HR [95% ДИ] <sup>b</sup> ; с p-стойност <sup>f</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,76); <0,001	
<b>ПБП2<sup>a</sup></b>		
Медиана <sup>a</sup> на времето на ПБП2, в месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3; 101,8)	<b>52,8</b> (41,3; 64,0)
HR [95% ДИ] <sup>b</sup> ; с p-стойност <sup>f</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); <0,001	
<b>Обща преживяемост</b>		
Медиана <sup>a</sup> на времето на ОП, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8; NE)	<b>84,2</b> (71,0; 102,7)
Честота на 8-годишна преживяемост, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% ДИ] <sup>b</sup> ; с p-стойност <sup>f</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); <0,001	

	Леналидомид (N = 231)	Плацебо (N = 229)
<b>Проследяване</b>		
Медиана <sup>е</sup> (мин, макс), месеци: всички преживели пациенти	<b>81,9</b> (0,0; 119,8)	<b>81,0</b> (4,1; 119,5)

ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; макс = максимум; мин = минимум; NE = не е определено; ОП = обща преживяемост; ПБП = преживяемост без прогресия;

<sup>а</sup> Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier.

<sup>б</sup> 95% ДИ за медианата.

<sup>в</sup> На базата на модела на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените групи на лечение.

<sup>г</sup> р-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов тест на разликите в кривите на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.

<sup>д</sup> Експлораторна крайна точка (ПБП2). Леналидомид, получен от участниците в рамото на плацебо, преминали към активно лечение след разслепяването, не се счита за лечение от втора линия.

<sup>е</sup> Медиана на проследяването след АТСК за всички преживели участници.

**Граници за данните:** 17 дек. 2009 г. и 01 фев. 2016 г.

### IFM 2005-02

Подходящи са пациенти на възраст < 65 години при диагностицирането, подложени на АТСК и постигнали най-малко стабилен терапевтичен отговор към момента на хематологично възстановяване. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за поддържащо лечение или с леналидомид, или с плацебо (10 mg веднъж дневно в дни 1-28 на повтарящи се 28-дневни цикли с повишение до 15 mg веднъж дневно след 3 месеца при отсъствие на токсичност, водеща до ограничаване на дозата) след 2 курса на консолидация с леналидомид (25 mg/ден, дни 1-21 от 28-дневен цикъл). Лечението е следвало да продължи до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка е ПБП, определена от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, което се случи първо; в проучването крайната точка за обща преживяемост не било възможно да се оцени. Рандомизирани са общо 614 пациенти: 307 пациенти на леналидомид и 307 пациенти на плацебо.

Проучването е разслепено след препоръка на комитета наблюдаващ данните, след като е преминала границата за предварително планирания междинен анализ на ПБП. След разслепяването на пациентите на плацебо не се разрешава да преминат на леналидомид преди прогресиране на болестта. Рамото на леналидомид спира лечение, като проактивна мярка за безопасност, след като е установено нарушаване на баланса на ВПЗЗ (вж. точка 4.4).

Резултатите за ПБП при разслепяването, след предварително планиран междинен анализ, при използване на гранична дата 7 юли 2010 г. (31,4 месеца проследяване) показват 48% снижение на риска в полза на леналидомид по отношение прогресиране на болестта или смърт (HR = 0,52; 95% ДИ 0,41; 0,66; p < 0,001). Медианата на общата ПБП е 40,1 месеца (95% ДИ 35,7; 42,4) в рамото на леналидомид срещу 22,8 месеца (95% ДИ 20,7; 27,) в рамото на плацебо.

Ползата по отношение на ПБП е по-малка в подгрупата пациенти с ПО, в сравнение с подгрупата пациенти, които не постигат ПО.

Актуализираната ПБП, при гранична дата 1 февруари 2016 г. (96,7 месеца проследяване) продължава да показва предимство по отношение на ПБП: HR = 0,57 (95% ДИ 0,47; 0,68; p < 0,001). Медианата на общата ПБП е 44,4 месеца (39,6; 52,2) в рамото на леналидомид срещу 23,8 месеца (95% ДИ 21,2; 27,3) в рамото на плацебо. За ПБП2, наблюдаваният HR е 0,80 (95% ДИ 0,66; 0,98; p = 0,026) за леналидомид спрямо плацебо. Медианата за общата ПБП2 е 69,9 месеца (95% ДИ 58,1; 80,0) в рамото на леналидомид срещу 58,4 месеца (95% ДИ 51,1; 65,0) в рамото на плацебо. За ОП, наблюдаваният HR е 0,90 (95% ДИ 0,72; 1,13; p = 0,355) за леналидомид спрямо плацебо. Медианата на времето на общата преживяемост е 105,9 месеца (95% ДИ 88,8, NE) в рамото на леналидомид срещу 88,1 месеца (95% ДИ 80,7; 108,4) в рамото на плацебо.

- Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проучването SWOG S0777 оценява добавянето на бортезомиб към основа от леналидомид и дексаметазон като начално лечение, последвано от продължително приложение на Rd до прогресия на заболяването, при пациенти с нелекуван до момента мултиплен миелом, които или не са подходящи за трансплантация, или са подходящи за трансплантация, без да се предвижда непосредствена трансплантация.

Пациентите в рамото на леналидомид, бортезомиб и дексаметазон (RVd) получават леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-14, интравенозно бортезомиб 1,3 mg/m<sup>2</sup> в дните 1, 4, 8 и 11 и дексаметазон 20 mg/ден перорално в дните 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от повтарящи се 21-дневни цикли в продължение на максимум осем 21-дневни цикъла (24 седмици). Пациентите в рамото на леналидомид и дексаметазон (Rd) получават леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-21 и дексаметазон 40 mg/ден перорално в дните 1, 8, 15 и 22 от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на максимум шест 28-дневни цикъла (24 седмици). Пациентите и в двете рамена продължават да приемат Rd: леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-21 и дексаметазон 40 mg/ден перорално в дните 1, 8, 15 и 22 от повтарящи се 28-дневни цикли. Лечението продължава до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 523 пациенти са включени в проучването, като 263 пациенти са рандомизирани на RVd и 260 пациенти са рандомизирани на Rd. Демографските характеристики и свързаните със заболяването характеристики на изходното ниво са добре балансирани между рамената.

Резултатите за ПБП, оценени от IRAC, по времето на първичния анализ, при дата на заключване на данните 05 ноември 2015 г. (50,6 месеца проследяване), показват 24% понижение на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на RVd (HR = 0,76; 95% ДИ 0,61; 0,94; p = 0,010). Медианата на общата ПБП е 42,5 месеца (95% ДИ 34,0; 54,8) в рамото на RVd спрямо 29,9 месеца (95% ДИ 25,6; 38,2) в рамото на Rd. Ползата се наблюдава независимо дали пациентите са подходящи или не за трансплантация на стволови клетки.

Резултатите от проучването при дата на заключване на данните 01 декември 2016 г., където медианата на времето за проследяване на всички преживели пациенти е 69,0 месеца, са дадени в Таблица 8. Ползата с предимство за RVd се наблюдава независимо дали пациентите са подходящи или не за трансплантация на стволови клетки.

**Таблица 8. Резюме на общите данни за ефикасност**

	Начално лечение	
	RVd (3-седмични цикли × 8) (N = 263)	Rd (4-седмични цикли × 6) (N = 260)
<b>ПБП, оценена от IRAC (месеци)</b>		
Медиана <sup>a</sup> на времето на ПБП, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% ДИ] <sup>b</sup> ; p-стойност <sup>г</sup>	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
<b>Обща преживяемост (месеци)</b>		
Медиана <sup>a</sup> на времето на ОП, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% ДИ] <sup>b</sup> ; p-стойност <sup>г</sup>	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
<b>Отговор – n (%)</b>		
Общ отговор: ПО, МДЧО или ЧО	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ МДЧО	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Проследяване (месеци)</b>		
Медиана <sup>a</sup> (мин, макс): всички пациенти	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; макс = максимум; мин = минимум; NE = не може да се определи; ОП = обща преживяемост; ПБП = преживяемост без прогресия.

<sup>a</sup> Медианата се базира върху изчисление по Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Двустранен 95% ДИ за медианата на времето.

<sup>c</sup> На базата на нестратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите за лечение (RVd:Rd).

<sup>d</sup> p-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов тест.

<sup>e</sup> Медианата на проследяването е изчислена от датата на рандомизацията.

Дата на заключване на данните = 01 декември 2016 г.

Актуализираните резултати за ОП при дата на заключване на данните 01 май 2018 г. (84,2 месеца медиана на проследяване за преживелите пациенти) продължават да показват предимство при ОП в полза на RVd: HR = 0,73 (95% ДИ 0,57; 0,94; p=0,014). Делът на живите пациенти след 7 години е 54,7% в рамото на RVd спрямо 44,7% в рамото на Rd.

- Леналидомид в комбинация с дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за трансплантация на стволови клетки

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 (MM-020), с 3 рамена, при пациенти, които са най-малко на 65-годишна възраст или по-възрастни или, ако са по-млади от 65-годишна възраст, не са кандидати за трансплантация на стволови клетки, тъй като са отказали да се подложат на трансплантация на стволови клетки или трансплантация на стволови клетки не е възможна за пациента поради финансова или друга причина. Проучването (MM-020) сравнява леналидомид и дексаметазон (Rd), давани за 2 различни по продължителност периода от време (т.е. до прогресиращо заболяване [Рамо на Rd] или до осемнадесет 28-дневни цикъла [72 седмици, Рамо на Rd18]), с мелфалан, преднизон и талидомид (MPT) за максимум от дванадесет 42-дневни цикъла (72 седмици). Пациентите са рандомизирани (1:1:1) в 1 от 3-те рамена за лечение. Пациентите са стратифицирани при рандомизирането по възраст ( $\leq 75$  спрямо  $>75$  години), стадий (ISS стадии I и II спрямо стадий III) и по страна.

Пациентите в рамената на Rd и Rd18 са приемали леналидомид 25 mg веднъж дневно в дни от 1-ви до 21-ви от 28-дневните цикли в съответствие с рамото по протокола. Дексаметазон 40 mg е даван веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от всеки 28-дневен цикъл. Началната доза и схемата за Rd и Rd18 са адаптирани в съответствие с възрастта и бъбречната функция (вж. точка 4.2). Пациентите  $>75$  години получават доза дексаметазон от 20 mg веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от всеки 28-дневен цикъл. Всички пациенти получават профилактично антикоагулация (нискомолекулен хепарин, варфарин, хепарин, ниска доза аспирин) по време на проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 1623 пациенти са включени в проучването, като 535 пациенти са рандомизирани на Rd, 541 пациенти са рандомизирани на Rd18 и 547 пациенти са рандомизирани на MPT. Демографските данни и свързаните със заболяването начални характеристики на пациентите са добре балансирани и в 3-те рамена. Общо взето, участниците в проучването имат заболяване в напреднал стадий: от общата популация в проучването 41% имат ISS стадий III, 9% имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс [CLCr]  $< 30$  ml/min). Медианата на възрастта е 73 и в 3-те рамена.

В Таблица 9 са представени резултатите от проучването при един актуализиран анализ на ПБП, ПБП2 и общата преживяемост (ОП) с дата на заключване 3 март 2014 г., където медианата на времето за проследяване на всички преживели пациенти е 45,5 месеца.

**Таблица 9. Резюме на данните за общата ефикасност**

	<b>Rd</b> (N = 535)	<b>Rd18</b> (N = 541)	<b>MPT</b> (N = 547)
<b>Оценена от изследователя ПБП</b> <b>(месеци)</b>			

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
Медиана <sup>a</sup> на времето до ПБП, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
КР [95% ДИ] <sup>b</sup> ; p-стойност <sup>г</sup>			
Rd спр. MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd спр. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 спр. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>ПБП2<sup>а</sup> (месеци)</b>			
Медиана <sup>a</sup> на времето до ПБП2, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
КР [95% ДИ] <sup>b</sup> ; p-стойност <sup>г</sup>			
Rd спр. MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd спр. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 спр. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Обща преживяемост (месеци)</b>			
Медиана на времето до <sup>a</sup> ОП, месеци (95% ДИ) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
КР [95% ДИ] <sup>b</sup> ; p-стойност <sup>г</sup>			
Rd спр. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd спр. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 спр. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
<b>Проследяване (месеци)</b>			
Медиана <sup>е</sup> (min, max): всички пациенти	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Отговор на миелома<sup>ж</sup> n (%)</b>			
ПО	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
МДЧО	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
ЧО	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Общ отговор: ПО, МДЧО или ЧО	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Продължителност на отговора (месеци)<sup>з</sup></b>			
Медиана <sup>a</sup> (95% ДИ) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = антимиеломна терапия; ДИ = доверителен интервал; ПО = пълен отговор; d = ниска доза дексаметазон; КР = коефициент на риска; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = мелфалан; max = максимум; min = минимум; NE = не може да бъде изчислено; ОП = обща преживяемост; P = преднизон; ПБП = преживяемост без прогресия; ЧО = частичен отговор; R = леналидомид; Rd = Rd, даван до документиране на прогресиращо заболяване; Rd18 = Rd, даван за ≤ 18 цикъла; CG=стандартна грешка; T = талидомид; МДЧО = много добър частичен отговор; спр = спрямо.

<sup>a</sup> Медианата е базирана върху оценката по Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> 95%-ният ДИ за медианата.

<sup>в</sup> На базата на модела на Cox за пропорционални рискове, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените рамена на лечение.

<sup>г</sup> p-стойността е базирана върху нестратифицирания log-rank test на различия в кривата на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.

<sup>а</sup> експлораторна крайна точка (ПБП2)

<sup>е</sup> Медианата е унивариантната статистика без корекции за отстраняване.

<sup>ж</sup> Най-добрата дадена оценка на отговора по време на фазата на лечение от проучването (за дефиниции на всяка категория отговори, Дата за заключване на данните = 24 май 2013 г.).

<sup>з</sup> Дата за заключване на данните 24 май 2013 г.

- Леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, последвани от поддържаща терапия при пациенти, които са неподходящи за трансплантация

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 с 3 рамена (MM-015) при пациенти, които са на 65-годишна възраст или по-възрастни и имат серумен креатинин < 2,5 mg/dl. Проучването сравнява леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (MPR) с или без поддържаща

терапия с леналидомид до прогресия на заболяването с тази с мелфалан и преднизон за максимум 9 цикъла. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в едно от 3 рамена за лечение. Пациентите са стратифицирани при рандомизацията по възраст ( $\leq 75$  спр.  $> 75$  години) и стадий (ISS; стадии I и II спр. стадий III).

Това проучване изследва приложението на комбинирана терапия от MPR (мелфалан 0,18 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли; преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли и леналидомид 10 mg/ден перорално на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли) като въвеждаща терапия за максимум 9 цикъла. Пациентите, които завършат 9 цикъла или които не са в състояние да завършат 9 цикъла поради непоносимост, преминават на поддържаща терапия, започвайки с леналидомид 10 mg перорално на 1-ви до 21-и ден от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 459 пациенти са включени в проучването, като 152 пациенти са рандомизирани на MPR+R, 153 пациенти са рандомизирани на MPR+p и 154 пациенти са рандомизирани на MPr+p. Демографските данни и свързаните със заболяването характеристики на пациентите на изходното ниво са добре балансирани и в 3-те рамена; за отбелязване е, че приблизително 50% от пациентите, включени във всяко рамо, имат следните характеристики; ISS стадий III и креатининов клирънс  $< 60$  ml/min. Медианата на възрастта е 71 в рамената на MPR+R и MPR+p и 72 в рамото на MPr+p.

В един анализ на ПБП, ПБП2, ОП с дата на заключване на данните април 2013 г., при който медианата на времето на проследяване за всички преживели пациенти е 62,4 месеца, резултатите от проучването са представени в Таблица 10.

**Таблица 10. Резюме на данните за общата ефикасност**

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPr+p (N = 154)
<b>Оценена от изследвателя ПБП (месеци)</b>			
Медиана <sup>a</sup> на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
КР [95% ДИ] <sup>c</sup> ; p-стойност			
MPR+R спр. MPr+p	0,37 (0,27; 0,50); $<0,001$		
MPR+R спр. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); $<0,001$		
MPR+p спр. MPr+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>ПБП2 (месеци)<sup>d</sup></b>			
Медиана <sup>a</sup> ПБП на времето до ПБП2, месеци (95% ДИ)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
КР [95% ДИ] <sup>c</sup> ; p-стойност			
MPR+R спр. MPr+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R спр. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p спр. MPr+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
<b>Обща преживяемост (месеци)</b>			
Медиана <sup>a</sup> на времето до ОП, месеци (95% ДИ)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
КР [95% ДИ]; p-стойност			
MPR+R спр. MPr+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		



	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
MPR+R спр. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p спр. MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
<b>Проследяване (месеци)</b>			
Медиана (min, max): всички пациенти	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Оценен от изследователя отговор на миелома n (%)</b>			
ПО	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
ЧО	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Стабилно заболяване (СЗ)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Отговорът не може да бъде оценен (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Продължителност на отговора на миелома, оценена от изследователя (ПО+ЧО) (месеци)</b>			
Медиана <sup>a</sup> (95% ДИ)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

ДИ = доверителен интервал; ПО = пълен отговор; КР = Коефициент на риска; М = мелфалан; NE = не може да бъде оценено; ОП = обща преживяемост; p = плацебо; Р = преднизон; ПЗ = прогресиращо заболяване; ЧО = частичен отговор; R = леналидомид; СЗ = стабилно заболяване; МДЧО = много добър частичен отговор.

<sup>a</sup> Медианата се базира върху изчислението по Kaplan-Meier

<sup>б</sup> ПБП2 (експлораторна крайна точка) е дефинирана за всички пациенти (ITT) като времето от рандомизацията до началото на 3-та линия антимиеломна терапия (АМТ) или смърт за всички рандомизирани пациенти

#### *Подкрепящи проучвания на новодиагностициран мултиплен миелом*

Едно открито, рандомизирано, многоцентрово, фаза 3 проучване (ECOG E4A03) е проведено при 445 пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом; 222 пациенти са рандомизирани в рамото на леналидомид/ниска доза дексаметазон, а 223 са рандомизирани в рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон. Пациентите, рандомизирани на леналидомид/стандартна доза дексаметазон, получават леналидомид 25 mg/ден на 1-ви до 21-ви ден на всеки 28 дни плюс дексаметазон 40 mg/ден 1-ви до 4-ти, 9-ти до 12-ти и 17-ти до 20-ти ден на всеки 28 дни за първите четири цикъла. Пациентите, рандомизирани в рамото на леналидомид/ниска доза дексаметазон, получават леналидомид 25 mg/ден на 1-ви до 21-ви ден на всеки 28 дни плюс ниска доза дексаметазон – 40 mg/ден на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден на всеки 28 дни. В групата на леналидомид/ниска доза дексаметазон 20 пациенти (9,1%) претърпяват поне едно прекъсване на дозата в сравнение с 65 пациенти (29,3%) в рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон.

В един *post-hoc* анализ се наблюдава по-ниска смъртност при рамото на леналидомид/ниска доза дексаметазон от 6,8% (15/220) в сравнение с рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон от 19,3% (43/223) сред групата пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом с медиана на проследяването до максимум 72,3 седмици.

При по-дълго проследяване обаче разликата в общата преживяемост в полза на леналидомид/ниска доза дексаметазон има тенденция към понижение.

#### *Мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия*

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани и с контрол на паралелните групи проучвания от фаза 3 (MM-009 и MM-010) на лечение с леналидомид плюс дексаметазон срещу дексаметазон, прилаган самостоятелно, при пациенти с мултиплен миелом с предходно

лечение. От 353 пациенти в проучванията ММ-009 и ММ-010, които са получавали леналидомид/дексаметазон, 45,6 % са били на 65 годишна възраст или повече. От изследваните 704 пациенти в проучванията ММ-009 и ММ-010 44,6 % са били на 65 годишна възраст и повече.

В двете проучвания пациентите от групата на леналидомид/дексаметазон (лен/декс) са приемали 25 mg леналидомид перорално веднъж дневно в дните 1 до 21 и съответна капсула с плацебо веднъж дневно в дните 22 до 28 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите в групата на плацебо/дексаметазон (плацебо/декс) са приемали по 1 капсула плацебо в дните 1 до 28 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите в двете лечебни групи са приемали 40 mg дексаметазон перорално веднъж дневно в дните 1 до 4, 9 до 12 и 17 до 20 от всеки 28-дневен цикъл от първите 4 цикъла на терапията. Дозата дексаметазон е била намалена до 40 mg перорално веднъж дневно в дните 1 до 4 от всеки 28-дневен цикъл след първите 4 цикъла от терапията. И в двете проучвания лечението е продължавало до прогресия на заболяването. И в двете проучвания е било позволено адаптиране на дозата в зависимост от клиничните и лабораторни резултати.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е била времето до прогресия (ВДП). Общо 353 пациенти са били оценени в проучването ММ-009; 177 в групата на лен/декс и 176 в групата на плацебо/декс и общо 351 пациенти са били оценени в проучването ММ-010; 176 в групата на лен/декс и 175 в групата на плацебо/декс.

В двете проучвания изходните демографски и свързаните със заболяването характеристики са били сравними между групите на лен/декс и на плацебо/декс. Медианата на възрастта и за двете популации пациенти е била 63 години при сравнимо съотношение на мъже и жени. Статусът по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), както и броят и видът на предварителните терапии са били сравними между двете групи.

Предварително планираните междинни анализи и на двете проучвания са показали, че лечението с лен/декс е статистически значимо по-добро ( $p < 0,00001$ ) от това само с дексаметазон по отношение на първичната крайна точка за ефикасност ВДП (медиана на продължителност на периода на проследяване 98,0 седмици). Делът на случаите с пълен отговор и общ отговор в групата на лечение с лен/декс също е бил значително по-висок в сравнение с групата на плацебо/декс и при двете проучвания. Впоследствие резултатите от тези анализи са довели до прекратяване на двойно-слепия протокол и за двете проучвания, за да може пациентите от групата на плацебо/декс да получат лечение с комбинацията лен/декс.

Извършен е анализ на ефикасността в разширен период на проследяване с медиана на периода на проследяване 130,7 седмици. Таблица 11 обобщава резултатите от анализите на ефикасността в периода на проследяване – сборни проучвания ММ-009 и ММ-010.

В този сборен анализ на разширения период на проследяване медианата на ВДП е била 60,1 седмици (95 % ДИ: 44,3; 73,1) при пациенти, лекувани с лен/декс ( $n = 353$ ), срещу 20,1 седмици (95 %, ДИ: 17,7; 20,3) при пациенти, лекувани с плацебо/декс ( $n = 351$ ). Медианата на преживяемост без прогресия е била 48,1 седмици (95 %, ДИ: 36, 4; 62,1) при пациенти, лекувани с лен/декс, срещу 20,0 седмици (95 %, ДИ: 16,1; 20,1) при пациенти, лекувани с плацебо/декс. Медианата на продължителността на лечението е била 44,0 седмици (мин. 0,1, макс. 254,9) за лен/декс и 23,1 седмици (мин. 0,3, макс. 238,1) за плацебо/декс. Дяловете на пациенти с пълен отговор (ПО), частичен отговор (ЧО), както и на тези с общ отговор (ПО+ЧО) в групата на лен/декс остават значимо по-големи в сравнение с тези в групата на плацебо/декс и при двете проучвания. Медианата на общата преживяемост в анализа на разширения период на проследяване при сборните проучвания е 164,3 седмици (95 % ДИ: 145,1; 192,6) при пациенти, лекувани с лен/декс, срещу 136,4 седмици (95 % ДИ: 113,1; 161,7) при пациенти, лекувани с плацебо/декс. Въпреки факта, че 170 от 351 пациенти, рандомизирани за лечение с плацебо/декс, са получавали леналидомид след прогресията на заболяването или след прекратяване на двойно-слепия протокол, сборният анализ на общата преживяемост е

показал статистически значимо предимство при преживяемостта при групата на лен/декс в сравнение с тази на плацебо/декс (КР = 0,833, 95 % ДИ = [0,687; 1,009], p = 0,045).

**Таблица 11. Обобщение на резултатите от анализите на ефикасността към крайния срок на разширения период на проследяване — сборни проучвания ММ-009 и ММ-010 (краен срок съответно 23 юли, 2008 г. и 2 март, 2008 г.)**

Крайна точка	лен/декс (n=353)	плацебо/декс (n=351)	
<b>Време до събитието</b>			<b>КР [95 % ДИ], p-стойност<sup>a</sup></b>
Време до прогресия Медиана [95 % ДИ], седмици	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,28; 0,426], p < 0,001
Преживяемост без прогресия Медиана [95 % ДИ], седмици	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Обща преживяемост Медиана [95 % ДИ], седмици	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Едногодишна обща преживяемост	82 %	75 %	
<b>Дял на отговорите на лечението</b>			<b>Съотношение на шансовете [95 % ДИ], p- стойност<sup>b</sup></b>
Общ отговор [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Пълен отговор [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

<sup>a</sup> Двустранен логаритмично преобразуван ренков тест, сравняващ кривите на преживяемост между групите на лечение.

<sup>b</sup> Двустранен коригиран за продължителност хи квадрат тест

### Миелодиспластични синдроми

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск, свързани с цитогенетичната аномалия делеция 5q, със или без други цитогенетични аномалии, в две основни проучвания: многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 с 3 рамена на две дози перорален леналидомид (10 mg и 5 mg) спрямо плацебо (MDS-004) и многоцентрово, открито проучване фаза 2 на леналидомид (10 mg) с едно рамо (MDS-003).

Представените по-долу резултати се отнасят до intent-to-treat популацията, проучена в MDS-003 и MDS-004; отделно са показани и резултатите за субпопулацията с изолирана делеция 5q.

В проучването MDS-004, в което 205 пациенти са поравно рандомизирани да получават леналидомид 10 mg, 5 mg или плацебо, основният анализ на ефикасността се състои в сравнение на честотата на отговор при независимост от трансфузия в рамената на 10 mg и 5 mg леналидомид спрямо рамото на плацебо (двойнозаслепена фаза от 16 до 52 седмици и открита фаза до общо 156 седмици). Лечението на пациентите, при които няма доказателство за поне малък еритроиден отговор след 16 седмици, е прекратено. Пациентите, при които има доказателство за поне малък еритроиден отговор, са могли да продължат терапията до еритроиден релапс, прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На пациентите, които първоначално са получавали плацебо или 5 mg леналидомид и не са постигнали поне малък еритроиден отговор след 16 седмици лечение, е позволено да преминат от плацебо на 5 mg леналидомид или да продължат лечението с леналидомид с по-висока доза (от 5 mg на 10 mg).

При проучване MDS-003, при което 148 пациенти получават леналидомид в доза 10 mg, основният анализ на ефикасността се състои от оценка на ефикасността на лечението с

леналидомид за постигане на хематопоелично подобрене при пациенти с миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск.

**Таблица 12. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучвания MDS-004 (двойнозаслепена фаза) и MDS-003, популация intent-to-treat**

Крайна точка	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Плацебо* N = 67	10 mg N = 148
Независимост от трансфузия (≥ 182 дни) <sup>#</sup>	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Независимост от трансфузия (≥ 56 дни) <sup>#</sup>	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Медиана на времето до независимост от трансфузия (седмици)	4,6	4,1	0,3	4,1
Медиана на продължителността на независимост от трансфузия (седмици)	НД <sup>∞</sup>	НД	НД	114,4
Медиана на увеличението на Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Пациенти, лекувани с леналидомид 10 mg в 21 дни от 28-дневните цикли

<sup>††</sup> Пациенти, лекувани с леналидомид 5 mg в 28 дни от 28-дневните цикли

\* Мнозинството от пациентите на плацебо прекратяват двойнозаслепеното лечение поради липса на ефикасност след 16 седмици лечение преди да навлязат в откритата фаза

<sup>#</sup>Свързано с увеличение на Hgb ≥ 1 g/dl

<sup>∞</sup> Недостигната (т.е. медианата не е достигната)

В MDS-004 значимо по-голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми достигат първичната крайна точка на независимост от трансфузия (>182 дни) при леналидомид 10 mg в сравнение с плацебо (55,1 % спрямо 6,0 %). Сред 47-те пациенти с цитогенетичната аномалия изолирана делеция 5q, лекувани с леналидомид 10 mg, 27 пациенти (57,4 %) постигат независимост от трансфузия на червени кръвни клетки.

Медианата на времето до независимост от трансфузия при рамото на леналидомид 10 mg е 4,6 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия не е достигната при никое от рамената за лечение, но трябва да надвишава 2 години за пациентите, лекувани с леналидомид. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) от изходно ниво при рамото на 10 mg е 6,4 g/dl.

Допълнителните крайни точки на проучването включват цитогенетичен отговор (в рамото на 10 mg големи и малки отговори се наблюдават съответно при 30,0 % и 24,0 % от пациентите), оценка на свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life, HRQoL) и прогресия до остра миелоидна левкемия. Резултатите от цитогенетичния отговор и от HRQoL са съвместими с данните от първичната крайна точка и в полза на лечението с леналидомид в сравнение с плацебо.

В MDS-003 голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми постигат независимост от трансфузия (>182 дни) при леналидомид 10 mg (58,1 %). Медианата на времето до независимост от трансфузия е 4,1 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия е 114,4 седмици. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) е 5,6 g/dl. Големи и малки цитогенетични отговори се наблюдават съответно при 40,9 % и 30,7 % от пациентите.

Голяма част от пациентите, включени в MDS-003 (72,9 %) и MDS-004 (52,7 %), са получавали преди това стимулиращи еритропоезата средства.

### Мантелноклетъчен лимфом

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с мантелноклетъчен лимфом в многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 2, спрямо единствено средство по избор на изследователя при пациенти, които са рефрактерни на своята последна схема или са имали рецидив един до три пъти (проучване MCL-002).

Включени са пациенти, които са на най-малко 18 годишна възраст с хистологично доказан мантелноклетъчен лимфом и СТ-измеримо заболяване. От пациентите се изисква да са получавали подходящо предишно лечение с най-малко една предишна схема на комбинирана химиотерапия. Освен това, пациентите трябва да са били неподходящи за интензивна химиотерапия и/или трансплантация в момента на включване в проучването. Пациентите са рандомизирани 2:1 на леналидомид или в контролното рамо. Избраното от изследователя лечение е определено преди рандомизацията и се състои от монотерапия или с хлорамбуцил, цитарабин, ритуксимаб, флударабин или гемцитабин.

Леналидомид е прилаган перорално 25 mg веднъж дневно за първите 21 дни (Д1 до Д21) от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия или неприемлива токсичност. Пациентите с умерена степен на бъбречна недостатъчност е трябвало да получат по-ниска начална доза леналидомид 10 mg дневно по същия график.

Исходните демографски характеристики са били сравними между рамото на леналидомид и контролното рамо. Медианата на възрастта и за двете популации пациенти е 68,5 години при сравнимо съотношение на мъже и жени. Статусът по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), както и броят на предварителните терапии са сравними между двете групи.

Първичната точка за ефикасност в проучване MCL-002 е преживяемост без прогресия (ПБП).

Резултатите за ефикасност за популацията Intent-to-Treat (ITT) са оценени от Независима комисия за оценка (Independent Review Committee, IRC) и са представени в Таблица 13 по-долу.

**Таблица 13. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучване MCL-002, популация intent-to-treat**

	Рамо на леналидомид N = 170	Контролно рамо N = 84
<b>ПБП</b> ПБП, медиана <sup>a</sup> [95 % ДИ] <sup>b</sup> (седмици) Секвентен КР [95 % ДИ] <sup>d</sup> Секвентен log-rank тест, р-стойност <sup>d</sup>	37,6 [24,0; 52,6] 0,61 [0,44; 0,84] 0,004	22,7 [15,9; 30,1]
<b>Отговор<sup>a</sup>, n (%)</b> Пълен отговор (ПО)	8 (4,7)	0 (0,0)
Частичен отговор (ЧО)	60 (35,3)	9 (10,7)
Стабилно заболяване (СЗ) <sup>b</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Прогресиращо заболяване (ПЗ)	34 (20,0)	26 (31,0)
Неизвършено/Липсващо	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>ORR (ПО, ПОн, ЧО), n (%) [95 % ДИ]<sup>b</sup></b> р-стойност <sup>d</sup>	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) <sup>f</sup> [5,02; 19,37] < 0,001
<b>CRR (ПО, ПОн), n (%) [95 % ДИ]<sup>c</sup></b> р-стойност <sup>d</sup>	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00] 0,043
<b>Продължителност на отговора, медиана<sup>a</sup></b> [95 % ДИ] (седмици)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]

	Рамо на леналидомид N = 170	Контролно рамо N = 84
<b>Обща преживяемост</b> <b>КР [95 % ДИ]<sup>b</sup></b> Log-rank тест, p- стойност	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

ДИ = доверителен интервал; CRR = процент на пълен отговор; ПО= пълен отговор; ПОн = пълен отговор непотвърден; DMC =Комитет за наблюдение на данните; ИТТ = intent-to-treat; КР = коефициент на риска; КМ = Kaplan-Meier; МИРІ = Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом; NA = неприложимо; ORR = степен на общ отговор; ПЗ= прогресиращо заболяване; ПБП = преживяемост без прогресия ; ЧО = частичен отговор; SCT = Трансплантация на стволови клетки; СЗ = стабилно заболяване; SE = стандартна грешка.

<sup>a</sup> Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Диапазонът е изчислен като 95 % ДИ около медианата на времето на преживяемост.

<sup>c</sup> Средната стойност и медианата са унивариантните статистики без корекции за отстраняване.

<sup>d</sup> Стратификационните променливи включват време от диагностицирането до първата доза (< 3 години и ≥ 3 години), време от последната системна антилимфомна терапия до първата доза (< 6 месеца и ≥ 6 месеца), предшестваща SCT (да или не) и МИРІ на изходното ниво (нисък, среден и висок риск).

<sup>e</sup> Секвентният анализ е базиран върху статистическата средно претеглена стойност на log-rank тест с използване на нестратифицирания log-rank тест за увеличаване на размера на извадката и нестратифицирания log-rank тест от първичния анализ. Претеглените стойности се базират върху наблюдаваните събития по времето на третата среща на DMC и върху разликата между наблюдаваните и очакваните събития по времето на първичния анализ. Представени са асоциирания секвентен КР и съответния 95 % ДИ.

В проучване MCL-002 в ИТТ популацията има като цяло явно увеличение на случаите на смърт в рамките на 20 седмици в рамото на леналидомид 22/170 (13 %) спрямо 6/84 (7 %) в контролното рамо. При пациентите с висок туморен товар съответните цифри са 16/81 (20 %) и 2/28 (7 %) (вж. точка 4.4).

### Фоликуларен лимфом

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

Ефикасността и безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо са оценени при пациенти с рецидивирал/рефрактерен иНХЛ, включващ ФЛ, в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване фаза 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Общо 358 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден МЗЛ или ФЛ степен 1, 2 или 3a (CD20+ чрез флоуцитометрия или хистохимия), оценени от изследователя или локален патолог, са рандомизирани в съотношение 1:1. Пациентите са лекувани преди това с най-малко една предишна системна химиотерапия, имунотерапия или химиоимунотерапия.

Леналидомид 20 mg е прилаган перорално веднъж дневно през първите 21 дни от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла или до неприемлива токсичност. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m<sup>2</sup> всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 от всеки 28-дневен цикъл от цикъл 2 до 5. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) на пациента, като е използвано действителното тегло на пациента.

Демографските и свързаните със заболяването характеристики на изходното ниво са подобни при двете групи за лечение.

Първичната цел на проучването е да се сравни ефикасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо при пациенти с рецидивирал/рефрактерен ФЛ степен 1, 2 или 3a или МЗЛ. Определянето на ефикасността се основава на ПБП като първична крайна точка, оценена от IRC според критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) 2007, но без позитронно-емисионна томография (PET).

Вторичните цели на проучването са да се сравни безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо. Допълнителните вторични цели са да се сравни ефикасността на ритуксимаб плюс леналидомид спрямо ритуксимаб плюс плацебо, като се използват следните други параметри за ефикасност: степен на общ отговор (overall response rate, ORR), пълен отговор (ПО) и продължителност на отговора (duration of response, DoR) от IWG 2007 без PET и ОП.

Резултатите от общата популация, включително ФЛ и МЗЛ, показват, че при медиана на проследяване 28,3 месеца първичната крайна точка ПБП в проучването се достига с коефициент на риск (HR) (95% доверителен интервал [CI]) 0,45 (0,33;0,61) р-стойност < 0,0001. Резултатите за ефикасност от популацията с фоликуларен лимфом са дадени в Таблица 14.

**Таблица 14: Резюме на данните за ефикасност за фоликуларен лимфом– Проучване СС-5013-NHL-007**

	ФЛ (N = 295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (N = 147)	Плацебо и ритуксимаб (N = 148)
<b>Преживяемост без прогресия (ПБП) (Правила за цензориране на ЕМА)</b>		
Медиана на ПБП <sup>а</sup> . (95% ДИ) (месеци)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% ДИ]	0,40 (0,29; 0,55) <sup>б</sup>	
р-стойност	< 0,0001 <sup>б</sup>	
<b>Обективен отговор<sup>г</sup> (ПО +ЧО), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ<sup>с</sup></b>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
<b>Пълен отговор<sup>г</sup>, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ<sup>с</sup></b>	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
<b>Продължителност на отговора<sup>г</sup> (медиана) (месеци) 95% ДИ<sup>а</sup></b>	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
<b>Обща преживяемост<sup>г,д</sup> (ОП)</b>		
Честота на ОП на 5 години, n (%) 95% ДИ	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% ДИ]	0,49 (0,28; 0,85) <sup>б</sup>	
<b>Проследяване</b>		
Медиана на продължителността на проследяването (min, max) (месеци)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

<sup>а</sup> Медиана, изчислена от анализ по Kaplan-Meier

<sup>б</sup> Коефициентът на риска и неговият доверителен интервал са изчислени по нестратифицирания модел на Cox за пропорционалните рискове.

<sup>в</sup> Р-стойност от log-rank теста

<sup>г</sup> Вторичните и експлораторните крайни точки не са α-контролирани

<sup>д</sup> С медиана на проследяване от 66,14 месеца има 19 смъртни случая в R<sup>2</sup> рамото и 38 смъртни случая в контролното рамо.

<sup>е</sup> Точен доверителен интервал за биномно разпределение.

#### Фоликуларен лимфом при пациенти, рефрактерни на ритуксимаб

MAGNIFY - СС-5013-NHL-008

Общо 232 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден ФЛ (степен 1, 2, 3а или МЗЛ), оценени от изследователя или локален патолог, са включени в първоначалния

период на лечение с 12 цикъла леналидомид плюс ритуксимаб. Пациентите, които постигат ПО/ПОН, ЧО или СЗ до края на периода на индукционно лечение, са рандомизирани да се включат в периода на поддържащо лечение. Всички включени пациенти трябва преди това да са били лекувани с най-малко една системна антилимфомна терапия. За разлика от проучването NHL-007 проучването NHL-008 включва пациенти, които са рефрактерни на ритуксимаб (без отговор или с рецидив в рамките на 6 месеца след лечението с ритуксимаб или които са рефрактерни и на ритуксимаб, и на химиотерапия).

В периода на индукционното лечение леналидомид 20 mg е прилаган в дните 1-21 от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла до неприемлива токсичност или до оттегляне на съгласието, или прогресия на заболяването. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m<sup>2</sup> всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 на всеки следващ 28-дневен цикъл (цикли 3, 5, 7, 9 и 11) до 12 цикъла терапия. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) и действителното тегло на пациента.

Представените данни са на базата на междинен анализ, фокусиран върху периода на индукционно лечение с едно рамо. Ефикасността е определена на базата на ORR според най-добрия отговор, като за първична крайна точка е използвана модификация на критериите за отговор на Международната работна група (International Working Group Response Criteria, IWGRC) 1999. Вторичната цел е да се оценят други параметри за ефикасност като DoR.

**Таблица 15: Резюме на общите данни за ефикасност (период на индукционно лечение) – Проучване CC-5013-NHL-008**

	Всички пациенти			Пациенти с ФЛ		
	Общо N=187 <sup>a</sup>	Рефрактерни на ритуксимаб: Да N=77	Рефрактерни на ритуксимаб: Не N=110	Общо N=148	Рефрактерни на ритуксимаб: Да N=60	Рефрактерни на ритуксимаб: Не N=88
ORR, n (%) (ПО+ПОН+ЧО)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (ПО+ПОН)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Брой постигнали отговор</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>% пациенти с ПНО<sup>b</sup> ≥ 6 месеца (95% ДИ)<sup>b</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>% пациенти с ПНО<sup>b</sup> ≥ 12 месеца (95% ДИ)<sup>b</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>

ДИ = доверителен интервал; ПНО = продължителност на отговора; ФЛ = фоликуларен лимфом

<sup>a</sup> Популацията за първичен анализ за това проучване е популацията, за която може да се оцени ефикасността на индукционното лечение.

<sup>b</sup> Продължителността на отговора се дефинира като времето (месеци) от първоначалния отговор (най-малко ЧО) до документирана прогресия на заболяването или смърт, което настъпи първо.

<sup>c</sup> Статистика, получена по метода на Kaplan-Meier. 95% ДИ се базира на формулата Greenwood.

Бележки: Анализът е извършен само за пациенти, които получават ЧО или по-добър след датата на първата доза от индукционното лечение и преди всякакво лечение през поддържащия период и всякаква последваща антилимфомна терапия през индукционния период. Процентът се базира върху общия брой респондери.

## Педиатрична популация



Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) е взела решение за продукт-специфично освобождаване на Revlimid, което се отнася за всички подгрупи на педиатричната популация за неоплазми на зрели В клетки (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Леналидомид има асиметричен въглероден атом и затова може да съществува в оптично-активните форми S(-) и R(+). Леналидомид се произвежда като рацемична смес. Леналидомид обикновено е по-добре разтворим в органични разтворители, но показва най-голяма разтворимост в 0,1N HCl буфер.

### Абсорбция

Леналидомид се абсорбира бързо след перорален прием при здрави доброволци на гладно, с достигане на максимална плазмена концентрация между 0,5 и 2 часа след прилагане на дозата. При пациенти, както и при здрави доброволци, максималната концентрация ( $C_{max}$ ) и площта под кривата концентрация-време (AUC) нарастват пропорционално с повишаване на дозата. Многократните дози не причиняват изразена кумулация на лекарствения продукт. Относителната експозиция на S- и R-енантиомерите на леналидомид в плазмата е съответно около 56 % и 44 %.

Едновременното приложение с храна с високо съдържание на мазнини и калории при здрави доброволци намалява степента на абсорбция, което води до приблизително 20 % намаление в площта под кривата концентрация-време (AUC) и 50 % намаление на  $C_{max}$  в плазмата. В основните регистрационни изпитвания при мултиплен миелом и миелодиспластични синдроми за установяване на ефикасността и безопасността на леналидомид обаче лекарственият продукт е прилаган без оглед на приема на храна. Следователно леналидомид може да се прилага със или без храна.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че степента на перорална абсорбция на леналидомид е подобна при пациентите с MM, МДС и МКЛ.

### Разпределение

*In vitro* свързването на ( $^{14}C$ )-леналидомид към плазмени протеини е ниско със средна стойност на свързване към плазмени протеини 23 % и 29 % съответно при пациенти с мултиплен миелом и при здрави доброволци.

Леналидомид се съдържа в човешката сперма (< 0,01 % от дозата) след прилагане на 25 mg/ден и лекарственият продукт е неоткриваем в спермата на здрав индивид 3 дни след спиране на веществото (вж. точка 4.4).

### Биотрансформация и елиминиране

Резултатите от провеждани *in vitro* проучвания на метаболизма при хора показват, че леналидомид не се метаболизира чрез цитохром P450 ензимите, което предполага, че е малко вероятно едновременното приложение на леналидомид с лекарствени продукти, инхибиращи цитохром P450 ензимите, да доведе до метаболитни лекарствени взаимодействия при хора. *In vitro* проучванията показват, че леналидомид няма инхибиращ ефект върху CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или UGT1A1. Следователно, няма вероятност леналидомид да причини никакви клинично значими лекарствени взаимодействия, когато се прилага едновременно със субстрати на тези ензими.

*In vitro* проучванията показват, че леналидомид не е субстрат на човешкия протеин на резистентност към рак на гърдата (BCRP), транспортерите MRP1, MRP2 или MRP3 (протеина, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP), транспортерите на органични аниони (OAT) OAT1 и OAT3, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1), транспортерите на органични катиони (OCT) OCT1 и OCT2, мултилекарствен и токсин

екструдирещ протеин (МАТЕ) МАТЕ1 и нови транспортери на органични катиони (ОСТN) ОСТN1 и ОСТN2.

*In vitro* проучванията показват, че леналидомид няма инхибиторен ефект върху експортната помпа за жлъчни соли при хората (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OAT2.

По-голямата част от леналидомид се елиминира чрез екскреция с урината. Делът на бъбречна екскреция от общия клирънс при индивиди с нормална бъбречна функция е 90 %, като 4 % от леналидомида се елиминира чрез фецеса.

Леналидомид се метаболизира слабо като 82 % от дозата се екскретира непроменена в урината. Хидроксиленалидомид и N-ацетилленалидомид представляват респективно 4,59 % и 1,83 % от екскретираната доза. Бъбречният клирънс на леналидомид надвишава степента на гломерулна филтрация и следователно се секретира поне в известна степен активно.

При дози от 5 до 25 mg/ден плазменият полуживот е приблизително 3 часа при здрави доброволци и варира от 3 до 5 часа при пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми или мантелноклетъчен лимфом.

#### Хора в старческа възраст

Не са провеждани специални клинични проучвания за оценка на фармакокинетиката на леналидомид при хора в старческа възраст. Популационните фармакокинетични анализи включват пациенти на възраст в диапазона от 39 до 85 години и показват, че възрастта не повлиява клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно подбиране на дозата и би било разумно да се следи бъбречната функция.

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на леналидомид е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, дължащо се на немалигнени заболявания. В това проучване се използват два метода за класифициране на бъбречната функция: креатининов клирънс на урината, измерен в рамките на 24 часа, и креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. Резултатите показват, че с намаляването на бъбречната функция (< 50 ml/min) тоталният клирънс на леналидомид намалява пропорционално, което води до повишаване на AUC. AUC се повишава приблизително 2,5, 4 и 5 пъти съответно при пациенти с умерено бъбречно увреждане, тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, в сравнение със смесената група пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти с леко бъбречно увреждане. Полуживотът на леналидомид се повишава от около 3,5 часа при индивиди с креатининов клирънс > 50 ml/min до над 9 часа при индивиди с увредена бъбречна функция < 50 ml/min. Бъбречното увреждане, обаче, не променя пероралната абсорбция на леналидомид.  $C_{max}$  е сходна при здрави индивиди и при пациенти с бъбречно увреждане. Приблизително 30 % от лекарствения продукт в организма се отстраняват по време на една 4-часова диализна сесия. Препоръчителните адаптирания на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция са описани в точка 4.2.

#### Чернодробно увреждане

Популационните фармакокинетични анализи включват пациенти с леко чернодробно увреждане (N=16, общ билирубин > 1 до  $\leq 1,5 \times$  ULN или AST > ULN) и показват, че лекото чернодробно увреждане не повлиява клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Няма налични данни за пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

#### Други присъщи фактори

Популационните фармакокинетични анализи показват, че телесното тегло (33- 135 kg), полът, расата и вида на злокачествените хематологични заболявания (ММ, МДС или МКЛ) нямат клинично значим ефект върху клирънса на леналидомид при възрастни пациенти.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведено е проучване на ембриофеталното развитие при маймуни, на които е прилаган леналидомид в дози от 0,5 до 4 mg/kg/ден. Находките при това проучване показват, че леналидомид е предизвикал външни малформации включително неотворен анус и малформации на горните и долните крайници (изкривена, скъсена, малформирана, усукана и/или отсъстваща част на крайниците, олиго- и/или полидактилия) при потомството на женски маймуни, които са получавали активното вещество по време на бременността.

При отделни фетуси са наблюдавани също различни висцерални ефекти (промяна в цвета, червени петна по различни органи, малка безцветна маса над атрио-вентрикуларната клапа, малък жлъчен мехур, малформация на диафрагмата).

Леналидомид има потенциал за остра токсичност; минималните летални дози след перорално приложение са били > 2 000 mg/kg/ден при гризачи. Многократното перорално приложение на 75, 150 и 300 mg/kg/ден при плъхове за 26 седмици е довело до обратимо, свързано с лечението повишаване на минерализацията в бъбречното легенче и при трите дози, особено изразено при женски плъхове. Приема се, че нивото, при което не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции (NOAEL - no observed adverse effect level) е под 75 mg/kg/ден и е около 25 пъти по-високо от ежедневната експозиция при хора, базирано на сравняване на AUC. Многократното перорално приложение на 4 и 6 mg/kg/ден при маймуни за период до 20 седмици е довело до смъртност и значителна токсичност (изразена загуба на тегло, намален брой еритроцити, левкоцити и тромбоцити, мултиорганни кръвоизливи, възпаление на стомашно-чревния тракт, атрофия на лимфоидната тъкан и костния мозък. Многократното перорално приложение на 1 и 2 mg/kg/ден при маймуни до 1 година е довело до обратими промени в клетъчните характеристики на костния мозък, леко понижаване на съотношението миелоидни/еритроидни клетки и атрофия на тимуса. Лека супресия на броя на левкоцитите е наблюдавана при доза 1 mg/kg/ден, съответстваща на приблизително същата доза при хора, базирано на сравнения на AUC.

При *in vitro* (бактериални мутации, човешки лимфоцити, лимфом при мишки, трансформация на ембрионални клетки от златисти хамстери) и *in vivo* (микронуклеарен тест при плъхове) проучвания на мутагеността не са открити ефекти, свързани с лекарствения продукт, нито на генно, нито на хромозомно ниво. Не са провеждани проучвания за карциногенност на леналидомид.

Преди са провеждани проучвания за токсичност върху развитието при зайци. В тези проучвания леналидомид е прилаган перорално в дози от 3, 10 и 20 mg/kg/ден при зайци. Наблюдавана е липса на средния дял на белия дроб при дози от 10 и 20 mg/kg/ден със зависимост от дозата, както и промяна на положението на бъбреците при дози от 20 mg/kg/ден. Въпреки че това е наблюдавано при токсични за майката нива, те може да се дължат на директен ефект. Също така са наблюдавани вариации в меките тъкани и скелета на фетусите при дози от 10 и 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Капсулно съдържимо

Безводна лактоза

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

##### Revlimid 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Жълт железен оксид (E172)

##### Revlimid 5 mg/ 25 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

##### Revlimid 7,5 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

##### Revlimid 15 mg твърди капсули

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

#### Печатно мастило

Шеллак

Пропилен гликол (E1520)

Черен железен оксид (E172)

Калиев хидроксид

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от поливинилхлорид (PVC) / полихлортрифлуороетилен (PCTFE) / алуминиево фолио, съдържащи 7 твърди капсули.

##### Revlimid 2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg/15 mg/ 20 mg/ 25 mg твърди капсули

Опаковки по 7 или 21 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Капсулите не трябва да се отварят или смачкват. Ако прах от леналидомид влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако леналидомид влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата.

След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати експозиция на кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка „с цип“ и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва работят с блистера или капсулата (вж. точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се върнат на фармацевта за безопасно изхвърляне в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Revlimid 2,5 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/005  
EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/001  
EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/006  
EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/002  
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/003  
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/009  
EU/1/07/391/013

Revlimid 25 mg твърди капсули  
EU/1/07/391/004  
EU/1/07/391/014

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 юни 2007 г.

Дата на последно подновяване: 16 февруари 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА  
УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата.
  - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**
1. ПРУ трябва да съгласува подробностите на програма за контролиран достъп с националните компетентни органи и трябва да приложи съответната програма на национално ниво, за да гарантира, че:
    - Преди пускането на пазара всички лекари, които възнамеряват да предписват Revlimid, и всички фармацевти, които може да отпускат Revlimid, са получили Пряко съобщение до медицинските специалисти, както е описано по-долу.
    - Преди предписване (когато е приложимо и както е съгласувано с националния компетентен орган – преди отпускане) всички медицински специалисти, които възнамеряват да предписват (и да отпускат) Revlimid, са снабдени с Обучителен комплект за медицински специалисти, който съдържа следното:
      - Обучителна брошура за медицински специалисти
      - Обучителни брошури за пациенти



- Карта на пациента
  - Формуляри за информираност относно риска
  - Информация къде да се намери актуалната Кратка характеристика на продукта (КХП)
2. ПРУ трябва да приложи програма за предпазване от бременност (ППБ) във всяка държава членка. Подробностите на ППБ трябва да са съгласувани с националния компетентен орган във всяка държава членка и да се приложат преди пускането на лекарствения продукт на пазара.
  3. ПРУ трябва да съгласува окончателния текст на Прякото съобщение до медицинските специалисти и съдържанието на Обучителния комплект за медицински специалисти с националния компетентен орган във всяка държава членка преди пускането на лекарствения продукт на пазара и да гарантира, че материалите съдържат основните елементи, както е описано по-долу.
  4. ПРУ трябва да съгласува прилагането на програмата за контролиран достъп във всяка държава членка.
  5. ПРУ трябва също да съгласува с всяка държава членка:
    - Подробностите за провеждането на постмаркетинговото проучване за безопасност при МДС (MDS PASS).

### **Основни елементи, които трябва да бъдат включени**

#### **Пряко съобщение до медицинските специалисти (преди пускането на пазара)**

Прякото съобщение до медицинските специалисти трябва да се състои от две части:

- Основен текст, съгласуван с СНМР
- Национални специфични изисквания, съгласувани с националния компетентен орган, относно:
  - Разпространението на лекарствения продукт
  - Процедури, които да гарантират, че всички съответни мерки са били предприети преди отпускането на Revlimid

#### **Обучителен комплект за медицински специалисти**

Обучителният комплект за медицински специалисти трябва да съдържа следните елементи:

#### **Обучителна брошура за медицински специалисти**

- Кратка информация за леналидомид
- Максимална продължителност на предписаното лечение
  - 4 седмици за жени с детероден потенциал
  - 12 седмици за мъже и жени без детероден потенциал
- Необходимостта да се избягва експозиция на фетуса поради тератогенност на леналидомид при животни и очаквания тератогенен ефект на леналидомид при хора
- Ръководство за работа с блистера или капсулата Revlimid за медицински специалисти и болногледачи
- Задължения на медицинските специалисти, които възнамеряват да предписват или отпускат Revlimid
  - Необходимост да се осигури изчерпателно съветване и консултация за пациентите
  - Това, че пациентите трябва да бъдат способни да спазват изискванията за безопасна употреба на Revlimid
  - Необходимост да се осигурят на пациентите съответните обучителна брошура за пациенти, карта на пациента и/или еквивалентно средство
- Съвети за безопасност, отнасящи се до всички пациенти
  - Описание на риска от реакция на активиране на тумора при пациентите с МКЛ и ФЛ

- Описание на риска от прогресия до ОМЛ при пациенти с МДС, включително честотата от клиничните изпитвания
- Описание на риска от ВПЗЗ
- Местни наредби за отпускане на предписан леналидомид, специфични за всяка държава
- Всички неизползвани капсули трябва да се върнат на фармацевта в края на лечението
- Пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спиране на приема на Revlimid
- Описание на ППБ и категоризиране на пациентите по пол и детероден потенциал
  - Алгоритъм за прилагане на ППБ
  - Определение за жени с детероден потенциал (ЖДРП) и действия, които предписващият лекар трябва да предприеме, ако не е сигурен
- Съвети за безопасност за жени с детероден потенциал
  - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
  - Описание на ППБ
  - Необходимост от ефективна контрацепция (дори ако жената е с аменорея) и определение за ефективна контрацепция
  - Ако тя има нужда да промени или да спре използването на своя метод за контрацепция, тя трябва да информира:
    - Лекарят, предписал нейната контрацепция, че тя е на леналидомид
    - Лекарят, предписал леналидомид, че тя е спряла или променила нейния метод на контрацепция
  - Схема на тестовете за бременност
    - Съвет за подходящи тестове
    - Преди започване на лечението
    - По време на лечението въз основа на метода за контрацепция
    - След края на лечението
  - Необходимост от незабавно спиране на Revlimid при подозрение за бременност
  - Необходимост от незабавно уведомяване на лекуващия лекар при подозрение за бременност
- Съвети за безопасност за мъже
  - Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
  - Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната им партньорка е бременна или е ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
    - По време на лечението с Revlimid
    - Поне 7 дни след последната доза
  - Не трябва да дарява сперма или сперматозоиди по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Revlimid
  - Трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, докато той приема Revlimid, или скоро след като е спрял приема на Revlimid
- Изисквания в случай на бременност
  - Указания, че Revlimid трябва незабавно да се спре при подозрение за бременност при пациенти от женски пол
  - Необходимост пациентът задължително да се насочи към лекар специалист или с опит в областта на тератологията и диагностиката за оценка и консултация
  - Локални данни за контакт за незабавно съобщаване на подозирана бременност
- Локални данни за контакт за съобщаване на нежелани реакции
- Подробна информация за проучването MDS PASS, подчертаваща, че преди предписването на Revlimid медицинският специалист трябва да включи пациента с МДС в проучването PASS

## Обучителни брошури за пациентите

Обучителните брошури за пациентите трябва да бъдат 3 вида:

- Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал и техния партньор
- Брошура за пациенти от женски пол без детероден потенциал
- Брошура за пациенти от мъжки пол

Всички обучителни брошури за пациентите трябва да съдържат следните елементи:

- Леналидомид е тератогенен при животни и се очаква да е тератогенен при хора
- Описание на картата на пациента и необходимостта от нея
- Ръководство за работа с Revlimid за пациенти, болногледачи и членове на семейството
- Национални или други приложими специфични договорености за предписване и отпускане на Revlimid
- Пациентът не трябва да дава Revlimid на други лица
- Пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Revlimid
- Пациентът трябва да уведоми своя лекар за появата на всякакви нежелани реакции
- Всички неизползвани капсули трябва да бъдат върнати на фармацевта в края на лечението
- Това, че се провежда проучване за събиране на информация относно безопасността на лекарствения продукт и за наблюдаване на съответната му употреба; и че пациентите с МДС трябва да бъдат включени в проучването, преди да започнат лечение с Revlimid

В съответната обучителна брошура трябва също да бъде предоставена следната информация:

### Брошура за пациенти от женски пол с детероден потенциал

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Описание на ППБ
- Необходимостта от ефективна контрацепция и определение за ефективна контрацепция
- Ако тя има нужда да промени или да спре използването на своя метод за контрацепция, тя трябва да информира:
  - Лекаря, предписал нейната контрацепция, че тя е на леналидомид
  - Лекаря, предписал леналидомид, че тя е спряла или променила своя метод на контрацепция
- Схема на тестовете за бременност
  - Преди започване на лечението
  - По време на лечението (включително при прекъсвания на приема) поне на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
  - След края на лечението
- Необходимост незабавно да се спре Revlimid при подозрение за бременност
- Необходимост незабавно да се уведоми своя лекар при подозрение за бременност

### Брошура за пациенти от мъжки пол

- Необходимост да се избегне експозиция на фетуса
- Необходимост да се използват презервативи, ако сексуалната им партньорка е бременна или е ЖДРП, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
  - По време на лечението с Revlimid (включително при прекъсвания на приема)
  - В продължение на поне 7 дни след последната доза
- Трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее

- Не трябва да дарява сперма или сперматозоиди по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на лечението с Revlimid

### **Карта на пациента и/или еквивалентно средство**

Картата на пациента трябва да съдържа следните елементи:

- Потвърждение, че е извършена подходящата консултация
- Документиране на потенциалния детероден статус
- Квадратче (или подобно), където лекарят поставя отметка, за да потвърди, че пациентът използва ефективна контрацепция (ако е жена с детероден потенциал)
- Дати и резултати от тестовете за бременност

### **Формуляри за информираност относно риска**

Трябва да има 3 вида формуляри за информираност относно риска:

- Жени с детероден потенциал
- Жени без детероден потенциал
- Пациент от мъжки пол

Всички формуляри за информираност относно риска трябва да съдържат следните елементи:

- предупреждение за тератогенност
- пациентите получават подходяща консултация преди започване на лечението
- потвърждение от пациента за разбиране на риска от леналидомид и на мерките на ППБ
- дата на консултиране
- данни за пациента, подпис и дата
- име на предписващия, подпис и дата
- целта на този документ, т.е. според посоченото в ППБ: „Целта на формуляра за информираност относно риска е да предпази пациентите и евентуалните фетуси, като гарантира, че пациентите са напълно информирани и разбират риска от тератогенност и други нежелани реакции, свързани с употребата на леналидомид. Този документ не представлява договор и не освобождава никого от неговите/нейните отговорности по отношение на безопасната употреба на продукта и предотвратяване на експозиция на фетуса.”

Формулярите за информираност относно риска за жени с детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:
  - необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
  - ако жената е бременна или планира да забременее, не трябва да приема леналидомид
  - че тя разбира необходимостта да избягва употребата на леналидомид по време на бременност и да прилага ефективни мерки за контрацепция без прекъсване поне 4 седмици преди началото на лечението, през целия курс на лечението и поне 4 седмици след края на лечението
  - че ако се наложи да промени или прекрати употребата на използвания метод за контрацепция, тя трябва да уведоми:
    - лекаря, предписал контрацепцията, че приема Revlimid
    - лекаря, предписал Ревлимид, че е прекратила или променила използвания метод за контрацепция
  - за необходимостта от тестове за бременност, тоест преди лечение, поне 4 седмици преди началото на лечението
  - за необходимостта да спре Revlimid незабавно при подозрение за бременност

- за необходимостта да се свърже с лекаря си незабавно при подозрение за бременност
- че тя не трябва да дава лекарството на други лица
- че тя не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема на дозите) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Имновид
- че тя трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност относно риска за жени без детероден потенциал трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:

- че тя не трябва да дава лекарството на други лица
- че тя не трябва да дарява кръв по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Revlimid
- че тя трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението

Формулярите за информираност на риска за пациенти от мъжки пол трябва също да включват:

- Потвърждение, че лекарят е обсъдил следното:

- необходимостта да се избегне експозиция на фетуса
- че леналидомид се открива в семенната течност и е необходимо да се използват презервативи, ако сексуалната партньорка е бременна или е жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия)
- че трябва незабавно да уведоми лекуващия лекар, ако партньорката му забременее, и винаги да използва презерватив
- че не трябва да дава лекарството на други лица
- че не трябва да дарява кръв или сперма по време на лечението (включително при прекъсвания на приема) и в продължение на поне 7 дни след спирането на Revlimid
- че трябва да върне капсулите на фармацевта след края на лечението.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност при пациенти с миелодиспластични синдроми (МДС), лекувани с леналидомид, за събиране на данни за безопасност относно използването на леналидомид при пациенти с МДС и за наблюдаване на употребата извън разрешеното показание (СС-5013-МДС-012).	Актуализации за безопасност с ПАДБ  Окончателен доклад за резултатите от проучването: <ul style="list-style-type: none"> <li>• СС-5013-МДС-012, второто тримесечие на 2024 г.</li> </ul>
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност при неподходящи за трансплантация пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом (НДММ), лекувани с леналидомид, за събиране на данни за безопасност относно използването на леналидомид при пациенти с НДММ.	Актуализации за безопасност с ПАДБ  Окончателен доклад за резултатите от проучването: първото тримесечие на 2027 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 2,5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 2,5 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.  
Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/007 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/005 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 2,5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 5 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/008 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/001 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 5 mg

**УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 7,5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 7,5 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.  
Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/012 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/006 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 7,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 7,5 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 10 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 10 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/010 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/002 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 10 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 15 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 15 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.  
Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/011 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/003 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 15 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 15 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 20 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 20 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.  
Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/013 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/009 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 20 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 20 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 25 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка капсула съдържа 25 mg леналидомид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 твърди капсули  
21 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Риск от тежки вродени дефекти. Да не се използва по време на бременност и кърмене.

Вие трябва да изпълнявате Програмата за предпазване от бременността при употреба на Revlimid.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Върнете неизползваните лекарства на фармацевта.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/391/014 7 твърди капсули  
EU/1/07/391/004 21 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Revlimid 25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Revlimid 25 mg твърди капсули  
леналидомид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Revlimid 2,5 mg твърди капсули**  
**Revlimid 5 mg твърди капсули**  
**Revlimid 7,5 mg твърди капсули**  
**Revlimid 10 mg твърди капсули**  
**Revlimid 15 mg твърди капсули**  
**Revlimid 20 mg твърди капсули**  
**Revlimid 25 mg твърди капсули**

леналидомид (lenalidomide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Revlimid и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revlimid
3. Как да приемате Revlimid
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Revlimid
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Revlimid и за какво се използва

#### Какво представлява Revlimid

Revlimid съдържа активното вещество леналидомид. Това лекарство принадлежи към група лекарства, които повлияват начина, по който функционира имунната Ви система.

#### За какво се използва Revlimid

Revlimid се използва при възрастни за:

- Мултиплен миелом
- Миелодиспластични синдроми
- Мантелноклетъчен лимфом
- Фоликуларен лимфом

#### Мултиплен миелом

Мултипленият миелом е вид рак, който засяга определен вид бели кръвни клетки, наречени плазмени клетки. Тези клетки се събират в костния мозък и се делят, с което стават неконтролируеми. Това може да увреди костите и бъбреците.

Мултипленият миелом по принцип е нелечим. Признаците и симптомите обаче могат да бъдат значително намалени или да изчезнат за период от време. Това се нарича „отговор”.

Новодиагностициран мултиплен миелом – при пациенти с костно-мозъчна трансплантация  
Revlimid се използва самостоятелно като поддържащо лечение, след като пациентите са се възстановили достатъчно след костно-мозъчна трансплантация.

Новодиагностициран мултиплен миелом – при пациенти, на които не може да се направи костно-мозъчна трансплантация

Revlimid се приема с други лекарства. Те може да бъдат:

- лекарство за химиотерапия, наречено „бортезомиб“
- противовъзпалително лекарство, наречено „дексаметазон“.
- лекарство за химиотерапия, наречено „мелфалан“
- имунопотискащо лекарство, наречено „преднизон“.

Вие ще приемате тези лекарства в началото на лечението, а след това ще продължите да приемате Revlimid самостоятелно.

Ако сте на възраст 75 или повече години, или имате умерени до тежки бъбречни проблеми - Вашият лекар ще провери състоянието Ви внимателно преди да започне лечение.

Мултиплен миелом – при пациенти, които вече са провеждали лечение

Revlimid се приема заедно с противовъзпалително лекарство, наречено „дексаметазон“.

Revlimid може да спре влошаването на признаците и симптомите на мултиплиения миелом. Доказано е, че той също може да забави връщането на мултиплиения миелом след лечение.

### **Миелодиспластични синдроми (МДС)**

МДС представляват сбор от множество различни заболявания на кръвта и на костния мозък. Появяват се аномалии на кръвните клетки и те не функционират правилно. Пациентите могат да получат разнообразни признаци и симптоми, включително понижен брой червени кръвни клетки (анемия), нужда от кръвопреливане и риск от инфекция.

Revlimid се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти, които са диагностицирани с МДС, когато е приложимо всичко, описано по-долу:

- Вие се нуждаете от редовни кръвопреливания за лечение на ниските нива на червени кръвни клетки (трансфузионно-зависима анемия)
- Имате аномалия на клетките в костния мозък, наречена „цитогенетична аномалия изолирана делеция на хромозома 5 (делеция на 5q)“. Това означава, че Вашият организъм не произвежда достатъчно здрави кръвни клетки.
- Други лечения, използвани преди това, не са подходящи или не дават достатъчни резултати.

Revlimid може да увеличи броя на здравите червени кръвни клетки, които произвежда организъмът, като понижи броя на болестните клетки:

- това може да намали броя на нужните кръвопреливания. Възможно е да не се налагат кръвопреливания.

### **Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)**

МКЛ е рак на част от имунната система (лимфната тъкан). Засяга вид бели кръвни клетки, наречени „В-лимфоцити“ или В-клетки. МКЛ е заболяване, при което В-клетките се разрастват по неконтролиран начин и се натрупват в лимфната тъкан, костния мозък или кръвта.

Revlimid се използва самостоятелно за лечение на възрастни пациенти, които преди това са лекувани с други лекарства.

## **Фоликуларен лимфом (ФЛ)**

ФЛ представлява бавно нарастващ рак, който засяга В лимфоцитите. Те са вид бели кръвни клетки, които помагат на организма да се бори с инфекции. Когато имате ФЛ, твърде много от тези В лимфоцити могат да се натрупат в кръвта, костния мозък, лимфните възли и далака.

Revlimid се приема заедно с друго лекарство, наречено „ритуксимаб“ за лечение на възрастни пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом.

Revlimid се използва самостоятелно за лекуване на възрастни пациенти, които вече са били лекувани с други лекарства.

## **Как действа Revlimid**

Revlimid действа чрез повлияване на имунната система на организма и пряко атакува рака. Той действа по редица различни начини:

- като предотвратява развитието на раковите клетки
- като не позволява кръвоносни съдове да се разраснат в рака
- като стимулира част от имунната система да атакува раковите клетки.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revlimid**

**Трябва да прочетете листовката на всички лекарствени продукти, които се приемат в комбинация с Revlimid, преди да започнете лечение с Revlimid.**

### **Не приемайте Revlimid:**

- ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, **тъй като се очаква Revlimid да е вреден за нероденото дете** (вижте точка 2, “Бременност, кърмене и контрацепция – информация за жени и мъже”).
- ако сте в състояние да забременеете, освен ако спазвате всички необходими мерки, за да предотвратите забременяване (вижте точка 2, “Бременност, кърмене и контрацепция – информация за мъже и жени”). Ако сте в състояние да забременеете, при всяко изписване на лекарството Вашият лекар ще записва, че необходимите мерки са били взети и ще Ви предоставя това потвърждение.
- ако сте алергични към леналидомид или към някоя от останалите съставки на това лекарство, изброени в точка 6. Обърнете се за съвет към Вашия лекар, ако мислите, че може да сте алергични.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, не приемайте Revlimid. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Revlimid, ако:**

- сте имали кръвни съсиреци в миналото – Вие сте с повишен риск от развитие на кръвни съсиреци във вените и артериите по време на лечението
- имате някакви признаци на инфекция като кашлица или висока температура
- имате или някога преди това сте имали вирусна инфекция, по-специално: инфекция с вируса на хепатит В, варицела зостер вирус, ХИВ. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар. Лечението с Revlimid може да причини повторно активиране на вируса при пациенти, които са носители на вируса. Това води до повторна поява на инфекцията. Вашият лекар трябва да провери дали някога сте имали хепатит В инфекция
- имате бъбречни проблеми – Вашият лекар може да коригира Вашата доза Revlimid
- сте имали сърдечен удар, някога сте имали кръвен съсирек или ако пушите, имате високо кръвно налягане или високи нива на холестерола



- сте имали алергична реакция, докато сте приемали талидомид (друго лекарство, използвано за лечение на мултиплен миелом), като например обрив, сърбеж, оток, световъртеж или затруднено дишане.
- в миналото сте имали комбинация от някои от следните симптоми: обширен обрив, зачервена кожа, висока температура, грипозни симптоми, повишение на чернодробните ензими, стойности на кръвните показатели извън нормата (еозинофилия), увеличени лимфни възли – това са признаци на тежка кожна реакция, наречена „лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми“, която е позната също като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да започнете лечение.

Ако в който и да е момент по време на лечението или след него имате:

- замъглено зрение, загуба на зрение или двойно виждане, затруднен говор, слабост при движение на ръка или крак, промяна в походката или проблеми с равновесието, постоянно изтръпване, намалена чувствителност или загуба на чувствителност, загуба на памет или объркване, незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това може да са симптоми на сериозно и потенциално животозастрашаващо заболяване на мозъка, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Ако имате тези симптоми преди да започнете лечение с Revlimid, информирайте Вашия лекар за всяка промяна на тези симптоми.
- задух, умора, замаяност, болка в гърдите, учестен сърдечен ритъм или подуване на краката или глезените. Това може да са симптоми на сериозно заболяване, известно като белодробна хипертония (вижте точка 4).

### **Изследвания и прегледи**

Преди и по време на лечението с Revlimid ще Ви бъдат провеждани редовни кръвни изследвания. Това се прави, тъй като Revlimid може да причини спад на броя на кръвните клетки, които помагат при борбата с инфекции (бели кръвни клетки) и на тези, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцити).

Вашият лекар ще поиска да Ви бъдат направени кръвни изследвания:

- преди лечението
- всяка седмица през първите 8 седмици от лечението
- след това поне веднъж месечно.

Може да Ви бъде направена оценка за признаци на сърдечно-белодробни проблеми преди и по време на лечението с леналидомид.

### **За пациенти с МДС, приемащи Revlimid**

Ако имате МДС, съществува по-голяма вероятност да развие по-напреднало заболяване, наречено остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Освен това не е известно как Revlimid повлиява вероятността да получите ОМЛ. Следователно Вашият лекар може да направи изследвания, за да провери за признаци, които могат по-добре да прогнозира вероятността да получите ОМЛ по време на лечението с Revlimid.

### **За пациенти с МКЛ, приемащи Revlimid**

Вашият лекар ще Ви назначи изследвания на кръвта:

- преди лечението
- всяка седмица през първите 8 седмици (2 цикъла) лечение
- след което на всеки 2 седмици в цикли 3 и 4 (вижте точка 3 „Лечебен цикъл“ за повече информация)
- след това подобно изследване ще се прави в началото на всеки цикъл и
- най-малко веднъж месечно

### За пациенти с ФЛ, които приемат Revlimid

Вашият лекар ще Ви назначи изследване на кръвта:

- преди лечението
- всяка седмица за първите 3 седмици (1 цикъл) лечение
- след това на всеки 2 седмици в цикли 2 до 4 (вижте точка 3 „Лечебен цикъл“ за повече информация)
- след това подобно изследване ще се прави в началото на всеки цикъл и
- най-малко веднъж месечно.

Вашият лекар може да провери дали имате голям общ брой тумори в цялото тяло, включително в костния Ви мозък. Това би могло да доведе до състояние, при което туморите се разпадат и могат да причинят необичайни нива на химични вещества в кръвта, което може да доведе до бъбречна недостатъчност (това състояние се нарича „синдром на туморен разпад“).

Вашият лекар може да Ви прегледа за промени по кожата Ви като червени петна или обриви.

Вашият лекар може да коригира Вашата доза Revlimid или да прекрати лечението в зависимост от резултатите от кръвните изследвания и общото Ви състояние. Ако Вие сте новодиагностицирани, Вашият лекар може също да прецени Вашето лечение въз основа на възрастта Ви и други заболявания, които вече имате.

### **Кръводаряване**

Вие не трябва да дарявате кръв по време на лечението и най-малко за 7 дни след края на лечението.

### **Деца и юноши**

Revlimid не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години.

### **Хора в старческа възраст и хора с бъбречни проблеми**

Ако сте на възраст 75 или повече години или имате умерени до тежки бъбречни проблеми – Вашият лекар ще Ви прегледа внимателно, преди да започнете лечение.

### **Други лекарства и Revlimid**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това се налага, защото Revlimid може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Освен това другите лекарства могат да повлияят начина, по който действат Revlimid.

По-специално информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някои от следните лекарства:

- някои лекарства, използвани за предпазване от бременност като приемани през устата противозачатъчни средства, тъй като те могат да престанат да действат
- някои лекарства, използвани при сърдечни проблеми, като например дигоксин
- някои лекарства, използвани за разреждане на кръвта, като например варфарин.

### **Бременност, кърмене и контрацепция – информация за жени и мъже**

#### **Бременност**

#### За жени, приемащи Revlimid

- Не трябва да приемате Revlimid, ако сте бременна, тъй като се очаква да навреди на нероденото дете.
- Не трябва да забременявате докато приемате Revlimid. Затова, ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективни методи на контрацепция (вижте „Контрацепция“).

- Ако по време на лечението с Revlimid забременеете, трябва да спрете Вашето лечение и незабавно да уведомите Вашия лекар.

#### За мъже, приемащи Revlimid

- Ако Вашата партньорка забременее, докато приемате Revlimid, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Препоръчва се тя да се консултира с лекар.
- Вие трябва също да използвате ефективни методи на контрацепция (вижте „Контрацепция“).

#### **Кърмене**

Не трябва да кърмите, докато приемате Revlimid, тъй като не е известно дали Revlimid преминава в кърмата.

#### **Контрацепция**

##### За жени, приемащи Revlimid

Преди да започнете лечението, попитайте Вашия лекар дали сте в състояние да забременеете, дори и да смятате, че няма такава вероятност.

Ако сте в състояние да забременеете

- Вие ще трябва да направите изследвания за бременност под наблюдението на Вашия лекар (преди всяко лечение, най-малко на всеки 4 седмици по време на лечението и най-малко 4 седмици след свършване на лечението), освен ако не е потвърдено, че фалопиевите тръби са прекъснати и „запушени“, за да се попречи на яйцеклетките да достигнат до матката (тубарна стерилизация)

И

- Вие трябва да използвате ефективни методи на контрацепция в продължение на най-малко 4 седмици преди да започнете лечение, по време на лечението и най-малко до 4 седмици след спиране на лечението. Вашият лекар ще Ви посъветва за подходящия метод на контрацепция.

#### За мъже, приемащи Revlimid

Revlimid преминава в човешката сперма. Ако Вашата партньорка е бременна или в състояние да забременее, но не използва ефективни методи за контрацепция, Вие трябва да използвате презервативи, докато трае лечението и най-малко 7 дни след края на лечението, дори да сте имали вазектомия. Вие не трябва да дарявате сперма по време на лечението и поне 7 дни след края на лечението.

#### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте или работете с машини, ако се почувствате замаяни, уморени, сънливи, имате световъртеж или замъглено виждане след приемане на Revlimid.

#### **Revlimid съдържа лактоза**

Revlimid съдържа лактоза. Ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

### **3. Как да приемате Revlimid**

Revlimid трябва да се дава само от здравни специалисти с опит в лечението на мултиплен миелом, МДС, МКЛ или ФЛ.

- Когато Revlimid се използва за лечение на мултиплен миелом при пациенти, на които не може да се прави костно-мозъчна трансплантация или преди това са провели друго лечение, той се приема с други лекарства (вж. точка 1 „За какво се използва Revlimid“).
- Когато Revlimid се използва за лечение на мултиплен миелом при пациенти, на които вече е правена костно-мозъчна трансплантация или за лечение на пациенти с МДС или МКЛ, той се приема самостоятелно.

- Когато Revlimid се използва за лечение на фоликуларен лимфом, той се приема с друго лекарство, наречено „ритуксимаб“.

Винаги приемайте Revlimid точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако приемате Revlimid в комбинация с други лекарства, направете справка с листовките на тези лекарства за допълнителна информация относно приложението и ефектите им.

### **Лечебен цикъл**

Revlimid се приема в определени дни в рамките на 3 седмици (21 дни).

- Всеки 21 дни се наричат „лечебен цикъл“.
- В зависимост от деня на цикъла Ви ще приемате едно или повече от лекарствата. В някои дни обаче Ви няма да приемате никакво лекарство.
- След като завършите всеки 21-дневен цикъл, Ви трябва да започнете нов „цикъл“ за следващите 21 дни.

### **ИЛИ**

Revlimid се приема в определени дни в рамките на 4 седмици (28 дни).

- Всеки 28 дни се наричат „лечебен цикъл“.
- В зависимост от деня на цикъла, Ви ще приемате едно или повече от лекарствата. В някои дни, обаче, Ви няма да приемате никое от лекарствата.
- След като завършите всеки 28-дневен цикъл, Ви трябва да започнете нов цикъл за следващите 28 дни.

### **Какво количество Revlimid трябва да приемате**

Преди за започнете лечение, Вашият лекар ще Ви обясни:

- какво количество Revlimid трябва да приемате
- какво количество от другите лекарства, ако има такива, трябва да приемате в комбинация с Revlimid
- в кои дни от Вашия лечебен цикъл да приемате всяко лекарство.

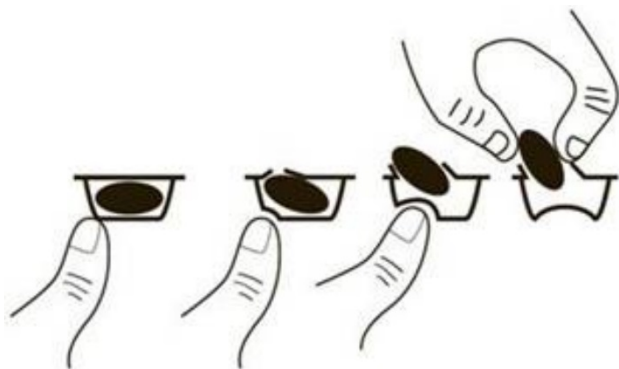
### **Как и кога да приемате Revlimid**

- Погълчайте капсулите цели, за предпочитане с вода.
- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Ако прах от счупена капсула Revlimid влезе в контакт с кожата, измийте кожата незабавно и обилно със сапун и вода.
- Медицинските специалисти, болногледачите и членовете на семейството трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати контакт с кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка „с цип“ и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да пипат блистера или капсулата.
- Капсулите могат да се приемат със или без храна.
- Трябва да приемате Revlimid по приблизително едно и също време в определените дни.

### **Приемане на това лекарство**

За да извадите капсулата от блистера

- натиснете само единия ѝ край, така че да пробие фолиото
- не натискайте в средата на капсулата, тъй като така тя може да се счупи.



#### **Продължителност на лечението с Revlimid**

Revlimid се приема на лечебни цикли, като всеки цикъл продължава 21 или 28 дни (вижте “Лечебен цикъл” по-горе). Трябва да продължите лечебните цикли, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Revlimid**

Ако сте приели повече Revlimid отколкото Ви е предписано, незабавно уведомете Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Revlimid**

Ако сте пропуснали да приемете Revlimid по обичайното време и

- са минали по-малко от 12 часа: незабавно приемете капсулата.
- са минали повече от 12 часа: не приемайте капсулата. Приемете следващата капсула на следващия ден в обичайното време.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Revlimid може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете да приемате Revlimid и незабавно посетете лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:**

- уртикария, обриви, подуване на очите, устата или лицето, затруднено дишане или сърбеж, които може да са симптоми на сериозни видове алергични реакции, наречени ангиоедем и анафилактична реакция.
- сериозна алергична реакция, която може да започне като обрив в една зона, но да се разпространи със значителна загуба на кожа по цялото тяло (синдром на Стивънс-Джонсън и/или токсична епидермална некролиза).
- обширен обрив, висока телесна температура, повишени чернодробни ензими, отклонения в кръвните показатели (еозинофилия), увеличени лимфни възли и засягане на други органи (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, известна още като DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност). Вижте също точка 2.

**Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:**

- повишаване на температурата, втрисане, възпалено гърло, кашлица, язви в устата или някакви други признаци на инфекция, включително в кръвния поток (сепсис)
- кръвене или поява на синини без травма
- болка в гърдите или краката

- задух
- болка в костите, мускулна слабост, обърканост или умора, които може да се дължат на високо ниво на калций в кръвта.

Revlimid може да понижи броя на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите, и също на кръвните клетки, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцити), което може да доведе до нарушения, свързани с кръвене, като кръвене от носа или насиняване. Revlimid може също да причини образуване на съсиреци във вените (тромбоза).

### **Други нежелани реакции**

Важно е да се отбележи, че малък брой пациенти могат да развият допълнителни видове рак и е възможно този риск да е увеличен при лечението с Revlimid. Следователно Вашият лекар трябва внимателно да прецени ползата и риска, когато Ви предписва Revlimid.

**Много чести** нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Спад на броя на червените кръвни клетки, което може да причини анемия, водеща до умора и слабост
- Обриви, сърбеж
- Мускулни спазми, мускулна слабост, мускулна болка, мускулни болки, болка в костите, болка в ставите, болка в гърба, болка в крайниците
- Генерализиран оток, включително отоци на ръцете и краката Ви
- Слабост, умора
- Повишаване на температурата и грипоподобни признаци включително треска, мускулна болка, главоболие, болка в ухото, кашлица и втрисане
- Изтръпване, усещане за болка или парене по кожата, болки в дланите или ходилата, замаяност, тремор
- Понижен апетит, промяна във вкусовите усещания
- Засилване на болката, увеличаване на размера на тумора или зачервяването около тумора
- Загуба на тегло
- Запек, диария, гадене, повръщане, болка в стомаха, киселини
- Ниски нива на калий или калций и/или натрий в кръвта
- Намалена функция на щитовидната жлеза
- Болка в крака (което може да е симптом на тромбоза), болка в гърдите или задух (което може да е симптом на кръвни съсиреци в белите дробове, наречена белодробен емболизъм)
- Всякакви инфекции, включително инфекция на околоносните синуси, инфекция на белите дробове и горните дихателни пътища
- Задух
- Замъглено виждане
- Замъгляване на окото Ви (катаракта)
- Бъбречни проблеми, които включват неправилно функциониране на бъбреците или неспособност да поддържат нормална функция
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания
- Повишение в резултатите от чернодробните изследвания
- Промени в един протеин в кръвта, което може да причини отичане на артериите (васкулит)
- Повишение на нивата на кръвната захар (диабет)
- Понижение на нивата на кръвната захар
- Главоболие
- Кървене от носа
- Сухота на кожата
- Депресия, промени в настроението, проблеми със съня
- Кашлица
- Спад на кръвното налягане
- Неопределено чувство на телесен дискомфорт, неразположение
- Болезненост и възпаление в устата, сухота в устата

- Обезводняване

**Чести** нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия)
- Определени видове тумор на кожата
- Кървене от венците, стомаха или червата
- Повишаване на кръвното налягане, забавен, ускорен или неправилен сърдечен ритъм
- Повишение на количеството вещество, което е резултат от естественото и неестественото разпадане на червените кръвни клетки
- Повишение на вид белтък, който показва възпаление в организма
- Потъмняване на кожата; промяна на цвета на кожата в резултат от подкожно кървене, обикновено причинено от натъртване; оток на кожата, пълен с кръв; синини
- Повишение на пикочната киселина в кръвта
- Кожни обриви, зачервяване на кожата, напукана кожа, лющене или белене на кожата, уртикария
- Сърбеж, засилено потене, нощно изпотяване
- Трудно преглъщане, възпалено гърло, трудност за промяна на гласа или промени на гласа
- Хрема
- Образуване на много повече или много по-малко урина от обичайното или неспособност да се контролира моментът за уриниране
- Кръв в урината
- Задух, особено в легнало положение (което може да е симптом на сърдечна недостатъчност)
- Затруднено получаване на ерекция
- Инсулт, припадък, световъртеж (проблем с вътрешното ухо, водещ до усещането, че всичко наоколо се върти), временна загуба на съзнание
- Болка в гърдите, разпространяваща се към ръцете, врата, челюстта, гърба или стомаха, усещане за изпотяване и задух, гадене или повръщане, което може да са симптоми на сърдечен удар (инфаркт на миокарда)
- Мускулна слабост, липса на енергия
- Болка във врата, болка в гърдния кош
- Студени тръпки
- Отичане на ставите
- Забавяне или блокиране на жлъчния ток в черния дроб
- Ниски нива на фосфат или магнезий в кръвта
- Затруднен говор
- Чернодробно увреждане
- Нарушено равновесие, затруднена подвижност
- Глухота, звънтене в ушите (тинитус)
- Невропатична болка, неприятно неестествено усещане особено при докосване
- Излишък на желязо в организма
- Жажда
- Обърканост
- Зъбобол
- Падане, което може да доведе до травма

**Нечести** нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Вътречерепен кръвоизлив
- Проблеми на кръвообращението
- Загуба на зрението
- Загуба на желание за секс (либидо)
- Уриниране в големи количества с болка в костите и слабост, които може да са симптоми на бъбречно нарушение (синдром на Fanconi)

- Оцветяване в жълто на кожата, лигавица или очите (жълтеница), светли на цвят изпражнения, тъмна на цвят урина, сърбеж по кожата, обрив, болка или подуване на стомаха – това може да са симптоми на увреждане на черния дроб (чернодробна недостатъчност)
- Стомашна болка, подуване или диария, които може да са симптоми на възпаление в дебелото черво (наречено колит или възпаление на сляпото черво)
- Увреждане на клетките на бъбрека (наречено бъбречна тубулна некроза)
- Промяна в цвета на кожата, чувствителност към слънчева светлина
- Тумор-лизис синдром – усложнения на обмяната на веществата, които могат да възникнат при лечението на рака и понякога дори без лечение. Тези усложнения са причинени от продукти на разпада на умиращите ракови клетки и може да включват следното: промени в биохимичните показатели на кръвта, високо ниво на калий, фосфор, пикочна киселина и ниско ниво на калций, вследствие от което може да се стигне до промени в бъбречната функция, сърдечния ритъм, гърчове и понякога смърт.
- Повишаване на кръвното налягане в кръвоносните съдове, които снабдяват белите дробове (белодробна хипертония).

**Нежелани реакции с неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Внезапна или лека, но засилваща се болка в горната част на стомаха и/или гърба, която продължава няколко дни, евентуално съпътствана от гадене, повръщане, температура и ускорен пулс – тези симптоми могат да се дължат на възпаление на панкреаса.
- Хриптене, задух или суха кашлица, които може да са симптоми, причинени от възпаление на тъканите в белите дробове.
- Наблюдавани са редки случаи на разрушаване на мускулите (мускулна болка, слабост или оток), които могат да доведат до бъбречни проблеми (рабдомиолиза). Някои от случаите са настъпили при прилагане на Revlimid със статин (вид лекарство за понижаване на холестерола).
- Състояние, засягащо кожата, причинено от възпаление на малките кръвоносни съдове, придружено с болка в ставите и висока температура (левкоцитокластичен васкулит).
- Пробив на стената на стомаха или на червата. Това може да доведе до много сериозна инфекция. Кажете на Вашия лекар, ако имате силна стомашна болка, треска, гадене, повръщане, кръв в изпражненията или промени в чревната перисталтика.
- Вирусни инфекции, включително херпес зостер (вирусно заболяване, което причинява болезнен обрив по кожата с мехурчета) и повторна поява на хепатит В инфекция (която може да причини пожълтяване на кожата и очите, оцветяване на урината в тъмнокафяво, болка вдясно на стомаха, треска и гадене или повръщане).
- Отхвърляне на трансплантиран солиден орган (като например бъбрек, сърце).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Revlimid**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и върху картонената опаковка след „EXP” и „Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Този продукт не изисква специални условия на съхранение.



- Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква повреда или признаци на нарушаване на целостта на опаковката.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Моля, върнете неизползваните лекарства на Вашия фармацевт. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Revlimid

Revlimid 2,5 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 2,5 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 5 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 5 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 7,5 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 7,5 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171) и жълт железен оксид (E172)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 10 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 10 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 15 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 15 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин, титанов диоксид (E171) и индигокармин (E132)

- печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 20 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 20 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171), индигокармин (E132) и жълт железен оксид (E172)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Revlimid 25 mg твърди капсули:

- Активното вещество е: леналидомид. Всяка капсула съдържа 25 mg леналидомид.
- Другите съставки са:
  - капсулно съдържимо: безводна лактоза (вижте точка 2), микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий и магнезиев стеарат
  - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
  - печатно мастило: шеллак, пропиленгликол (E1520), калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

### **Как изглежда Revlimid и какво съдържа опаковката**

Твърдите капсули Revlimid 2,5 mg са синьо-зелени/бели, с надпис “REV 2.5 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 5 mg са бели с надпис “REV 5 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 7,5 mg са бледо жълти/бели, с надпис “REV 7.5 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 10 mg са синьо-зелени/бледо жълти с надпис “REV 10 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 15 mg са бледо сини/бели, с надпис “REV 15 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 20 mg са синьо-зелени/бледо сини, с надпис “REV 20 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

Твърдите капсули Revlimid 25 mg са бели, с надпис “REV 25 mg”.

Капсулите се предлагат в опаковки. Всяка опаковка съдържа един или три блистера, всеки блистер с по седем капсули. Това прави общо 7 или 21 капсули в опаковка.

**Притежател на разрешението за употреба**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ирландия

**Производител**

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Нидерландия

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация:**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.