**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

 Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lenalidomid Alkaloid,

2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg

kapsule, tvrde

lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenalidomid Alkaloid, 2,5 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka kapsula sadrži 33,2 mg laktoze.

Lenalidomid Alkaloid, 5 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka kapsula sadrži 66,4 mg laktoze.

Lenalidomid Alkaloid, 10 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka kapsula sadrži 132,9 mg laktoze.

Lenalidomid Alkaloid, 15 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka kapsula sadrži 199,3 mg laktoze.

Lenalidomid Alkaloid, 25 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka kapsula sadrži 332,2 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrda

Lenalidomid Alkaloid, 2,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula sa neprovidnim bijelim tijelom kapsule i neprovidnom zelenom kapom, sa utisnutim oznakama „L9NL“ i „2,5“.

Lenalidomid Alkaloid, 5 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula sa neprovidnim bijelim tijelom kapsule i neprovidnom bijelom kapom, sa utisnutim oznakama „L9NL“ i „5“.

Lenalidomid Alkaloid, 10 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula sa neprovidnim žutim tijelom kapsule i neprovidnom zelenom kapom, sa utisnutim oznakama „L9NL“ i „10“.

Lenalidomid Alkaloid, 15 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula sa neprovidnim bijelim tijelom kapsule i neprovidnom plavom kapom, sa utisnutim oznakama „L9NL“ i „15“.

Lenalidomid Alkaloid, 25 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula sa neprovidnim bijelim tijelom kapsule i neprovidnom bijelom kapom, sa utisnutim oznakama „L9NL“ i „25“.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Multipli mijelom

Lijek Lenalidomid Alkaloid kao monoterapija je indikovan za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom kod kojih je sprovedena autologna transplantacija matičnih ćelija.

Lijek Lenalidomid Alkaloid u kombinovanoj terapiji sa deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom (pogledati dio 4.2) je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju.

Lijek Lenalidomid Alkaloid u kombinaciji sa deksametazonom, je indikovan za liječenje multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Mijelodisplastični sindromi

Lijek Lenalidomid Alkaloid kao monoterapija je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzije zbog mijelodisplastičnih sindroma niskog ili srednjeg-1-rizika povezanih sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću delecijom 5q, kada su druge terapijske mogućnosti nedovolјne ili neadekvatne.

Folikularni limfom

Lijek Lenalidomid Alkaloid u kombinaciji sa rituksimabom (anti-CD20 antitijelo) je indikovan za liječenje odraslih pacijenata sa prethodno liječenim folikularnim limfomom (stepen 1 - 3a).

**4.2. Doziranje i način primjene**

Terapija lijekom lenalidomid treba da bude pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u primjeni terapije protiv kancera.

Za sve indikacije koje su dole opisane:

* Doziranje se mijenja na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza (pogledati dio 4.4).
* Prilagođavanje doze, tokom liječenja i ponovnog početka liječenja, se preporučuje za zbrinjavanje 3. ili 4. stepena trombocitopenije, neutropenije, ili drugih toksičnosti 3. ili 4. stepena za koje se procjenjuje da su povezane sa lenalidomidom.
* U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu faktora rasta u zbrinjavanju pacijenata.
* Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene doze, pacijent može uzeti dozu. Ako je prošlo više od 12 sati od uobičajenog vremena za uzimanje doze, pacijent ne treba da uzima dozu, nego treba da uzme narednu dozu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana.

Doziranje

**Novodijagnostikovani multipli mijelom (NDMM)**

*Lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za tansplantaciju*

Terapija lenalidomidom se ne smije započinjati ako je apsolutni broj neutrofila (engl. *Absolute Neutrophil Count (ANC)*) <1,0 x 109/l i/ili broj trombocita <50 x 109/l.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponovlјenim 28-dnevnim ciklusima.

Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana u ponovlјenim 28-dnevnim ciklusima. Pacijenti mogu nastaviti terapiju lenalidomidom i deksametazonom dok ne dođe do progresije bolesti ili do pojave intolerancije.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lenalidomida | Deksametazona |
| Početna doza | 25 mg | 40 mg |
| 1. nivo doze | 20 mg | 20 mg |
| 2. nivo doze | 15 mg | 12 mg |
| 3. nivo doze | 10 mg | 8 mg |
| 4. nivo doze | 5 mg | 4 mg |
| 5. nivo doze | 2,5 mg | Nije primjenjivo |

a smanjenje doze za oba lijeka razmatra se nezavisno

- *Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 25 x 109/lVrati se na ≥ 50 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidom do kraja ciklusaaSmanjite za jedan nivo doze kada se nastavi terapija u sljedećem ciklusu |

aako se toksičnost koja ograničava dozu (DLT) dogodi na > 15. dan ciklusa, primjena lenalidomida treba biti prekinuta bar do kraja tekućeg 28-dnevnog ciklusa.

*- Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapijea |
| Prvo padne na < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 1x 109/l kada je neutropenija jedina zabilježena toksičnost | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapijom lenalidomidom primjenom početne doze jednom dnevno |
| Vrati se na ≥ 0,5 x 109/l kada su zabilježene druge dozno zavisne hematološke toksičnosti osim neutropenije | Nastaviti terapiju lenalidomidom sa 1. nivoom doze jednom dnevno |
| Svaki sljedeći pad ispod <0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti sa terapijom lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze jednom dnevno |

a ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo kog nivoa doza, prema preporuci ljekara, dodajte faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavajte nivo doze lenalidomida.

Što se tiče hematološke toksičnosti, doza lenalidomida može se ponovo uvesti do sljedećeg višeg nivoa doze (do početne doze) nakon pobolјšanja funkcije koštane srži (bez hematološke toksičnosti za najmanje 2 uzastopna ciklusa: ANC ≥1,5 x 109/l sa brojem trombocita ≥ 100 x 109/l na početku novog ciklusa).

*Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom nakon čega slijedi kombinacija lenalidomid i deksametazon sve do progresije bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju*

Inicijalna terapija: Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom se ne smije započinjati ukoliko je ANC <1,0 x 109/l i/ili broj trombocita < 50 x 109/l.

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib treba primjeniti subkutanom injekcijom (1,3 mg/m2 tjelesne površine) dva puta nedelјno 1, 4, 8. i 11. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu i prilagođavanju doze lijekova koji se primjenjuju zajedno sa lenalidomidom, pogledati dio 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

Preporučuje se osam 21- dnevnih terapijskih ciklusa (24 nedelјe inicijalne terapije).

Nastavak terapije: Lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije bolesti

Nastaviti sa terapijom lenalidomidom 25 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponovlјenim 28- dnevnim ciklusima u kombinaciji sa deksametazonom. Terapiju treba nastaviti sve do progresije bolesti ili do pojave neprihvatlјive toksičnosti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |
| --- | --- |
|  | Lenalidomida |
| Početna doza | 25 mg |
| 1. nivo doze | 20 mg |
| 2. nivo doze | 15 mg |
| 3. nivo doze | 10 mg |
| 4. nivo doze | 5 mg |
| 5. nivo doze | 2,5 mg |

a smanjivanje doze za sve lijekove razmatra se nezavisno.

*- Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 30 x 109/lVrati se na ≥ 50 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapijom lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod 30 x 109/lVrati se na ≥ 50 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze jednom dnevno |

*- Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapijea |
| Prvo padne na < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 1 x 109/l kada je neutropenija jedina zabilježena toksičnost | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjene početne doze jednom dnevno |
| Vrati se na ≥ 0,5 x 109/l ukoliko su prisutne druge dozno zavisne hematološke toksičnosti, osim neutropenije | Nastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l | Prekinuti liječenje lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze, jednom dnevno |

aako je neutropenija jedina toksičnost pri bilo kom nivou doze, prema preporuci ljekara, dodati faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavajte nivo doze lenalidomida.

*Lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom nakon čega slijedi terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju*

Liječenje lenalidomidom se ne sme započeti ako je ANC <1,5 x 109/l i/ili broj trombocita <75 x 109/l.

*Preporučena doza*

Preporučena početna doza je lenalidomid 10 mg jednom dnevno oralno, od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju do 9 ciklusa, melfalan 0,18 mg/kg oralno od 1. do 4. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju, prednizon 2 mg/kg oralno, od 1. do 4. dana u 28 dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju. Pacijenti koji završe 9 ciklusa ili koji ne mogu da završe kombinovanu terapiju zbog intolerancije, liječe se sljedećom monoterapijom lenalidomidom: 10 mg oralno jednom dnevno, od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju do progresije bolesti.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Lenalidomid | Melfalan | Prednizon |
| Početna doza | 10 mgª | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |
| 1. nivo doze | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| 2. nivo doze | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| 3. nivo doze | 2,5 mg | Nije primjenjivo | 0,25 mg/kg |

aako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo kog nivoa doze, dodati faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavajte nivo doze lenalidomida.

*-Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Prvo padne ispod < 25 x 109/lVrati se na ≥ 25 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom i melfalanom primjenom 1. nivoa doze |
| Za svaki sljedeći pad ispod 30 x 109/lVrati se na ≥ 30 x 109/l | Prekinuti liječenje lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (2.- 3. nivo doze) jednom dnevno |

*-Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapijea |
| Prvo padne na < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l, kada je neutropenija jedina zabilježena toksičnost | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom početne doze jednom dnevno |
| Vrati se na ≥ 0,5 x 109/l kada su prisutne druge dozno zavisne hematološke toksičnosti, osim neutropenije | Nastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze, jednom dnevno |

a ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo kog nivoa doze, prema preporuci ljekara, dodati faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavati nivo doze lenalidomida.

*Terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji su imali autolognu transplantaciju stem ćelija (ASCT)*

Terapiju održavanja lenalidomidom treba uvesti nakon odgovarajućeg hematološkog oporavka nakon ASCT kod pacijenata kod kojih nema dokaza progresije bolesti. Terapiju lenalidomidom ne treba započeti ukoliko je ANC<1,0 x 109/l, i ili broj trombocita < 75 x 109/l.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno jednom dnevno kontinuirano (od 1. do 28. dana u ponovlјenim 28- dnevnim ciklusima) sve do pojave progresije bolesti ili intolerancije. Nakon tri ciklusa održavanja lenalidomidom, doza se može povećavati do 15 mg dnevno, ukoliko se dobro podnosi.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Početna doza (10 mg) | Ako se doza povećava (15 mg)a |
| 1. nivo doze | 5 mg | 10 mg |
| 2. nivo doze | 5 mg (od 1. do 21. dana na svakih 28 dana) | 5 mg |
| 3. nivo doze | Nije primjenlјivo | 5 mg (od 1. do 21. dana na svakih 28 dana) |
|  | Ne smanjivati dozu ispod 5 mg (od 1. do 21. dana na svakih 28 dana) |

a nakon tri ciklusa održavanja lenalidomidom, doza se može povećati do 15 mg dnevno, ukoliko se dobro podnosi.

*-Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 30 x 109/lVrati se na ≥ 30 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod 30 x 109/lVrati se na ≥ 30 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze jednom dnevno |

*-Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapijea |
| Padne na < 0.5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109 /l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod < 0.5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze, jednom dnevno |

a ako je neutropenija jedina toksičnost pri bilo kom nivou doze, prema preporuci ljekara, dodati faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavati nivo doze lenalidomida.

**Multipli mijelom poslije najmanje jedne prethodne terapije**

Liječenje lenalidomidom se ne smije započeti ako je ANC <1,0 x 109/l, i/ili broj trombocita <75 x 109/l ili je, zavisno od infiltracije plazma ćelija u koštanoj srži, broj trombocita <30 x 109/l.

*Preporučena doza*

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju. Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno jednom dnevno od 1. do 4, od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tokom prva 4 ciklusa terapije i potom 40 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana svakih 28 dana.

Ljekari koji propisuju terapiju treba pažlјivo da procijene koju dozu deksametazona treba primjeniti, uzimajući u obzir zdravstveno stanje pacijenta i status bolesti.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |
| --- | --- |
| Početna doza | 25 mg |
| 1. nivo doze | 15 mg |
| 2. nivo doze | 10 mg |
| 3. nivo doze | 5 mg |

*-Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Prvo padne na < 30 x 109/lVrati se na ≥ 30 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze |
| Za svaki sljedeći pad ispod 30 x 109/lVrati se na ≥ 30 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze) jednom dnevno. Ne primjenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno |

*- Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapijea |
| Prvo padne na < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l kada neutropenija je jedina zabilježena toksičnost | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjеnom početne doze jednom dnevno |
| Vrati se na ≥ 0,5 x 109/l kada su prisutne druge dozno zavisne hematološke toksičnosti, osim neutropenije | Nastaviti terapiju lenalidomidom primjenom 1. nivoa doze jednom dnevno |
| Za svaki sljedeći pad ispod < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 0,5 x 109/l | Prekinuti liječenje lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (1, 2. ili 3. nivo doze) jednom dnevno. Ne primjenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno |

aako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo kog nivoa doze, prema preporuci ljekara, dodati faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF) i održavati nivo doze lenalidomida.

**Mijelodisplastični sindromi (MDS)**

Terapiju lenalidomidom ne treba započinjati ukoliko je ANC < 0,5 x109/l i/ili broj trombocita < 25 x 109/l.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |
| --- | --- |
| Početna doza | 10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana na svakih 28 dana |
| 1. nivo doze | 5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana na svakih 28 dana |
| 2. nivo doze | 2,5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana na svakih 28 dana |
| 3. nivo doze | 2,5 mg svaki drugi dan od 1. do 28. dana na svakih 28 dana |

*-Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 25 x 109/lVrati se na ≥ 25 x 109/l- 50 x 109/l najmanje 2 puta tokom ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita vrati na ≥ 50 x 109/l u bilo kom trenutku | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapijom lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (1, 2. ili 3. nivo doze) |

*- Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 0,5 x 109/laPovratak na ≥ 0,5 x 109/l  | Prekinuti terapiju lenalidomidomNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (1, 2. ili 3. nivo doze) |

Prekid terapije lenalidomidom

Kada pacijenti kod kojih ne postoji ni najmanji eritroidni odgovor u roku od 4 mjeseca od početka terapije, što se pokazuje kroz smanjenje potreba za transfuzijom od najmanje 50% ili, ukoliko pacijent ne prima transfuziju, porast hemoglobina za 1 g/dl, trebalo bi prekinuti terapiju lenalidomidom.

**Folikularni limfom (FL)**

Terapiju lenalidomidom ne treba započinjati ukoliko je ANC < 1 x109/l i/ili broj trombocita < 50 x 109/l, osim ako ova pojava nije sekundarna nakon infiltracije limfoma u koštanu srž.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 20 mg, oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju, do 12 terapijskih ciklusa. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m2, intravenski, svake nedelјe u prvom ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i prvi dan svakog 28- dnevnog ciklusa, od 2. do 5. ciklusa.

*- Koraci u smanjivanju doze*

|  |  |
| --- | --- |
| Početna doza | 20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana |
| 1. nivo doze | 15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana |
| 2. nivo doze | 10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana |
| 3. nivo doze | 5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana |

Za prilagođavanju doze zbog toksičnosti rituksimaba, vidjeti odgovarajući Sažetak karakteristika lijeka.

*-Trombocitopenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada broj trombocita | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 50 x 109/lVrati se na ≥ 50 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidom i kontrolisati KKS najmanje na svakih 7 danaNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (1. nivo doze) |
| Za svaki sljedeći pad ispod 50 x 109/lVrati se na ≥ 50 x 109/l | Prekinuti terapiju lenalidomidom i kontrolisati KKS najmanje na svakih 7 danaNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze) jednom dnevno. Ne primjenjivati doze niže od 3. nivoa doze |

*- Apsolutni broj neutrofila (ANC)- Neutropenija*

|  |  |
| --- | --- |
| Kada apsolutni broj neutrofila | Preporučeni tok terapije |
| Padne na < 1.0 x 109/la za najmanje 7 dana iliPadne na < 1.0 x 109/l uz povišenu tjelesnu temperaturu (tjelesna temperatura ≥ 38,5℃) iliPadne na < 0,5 x 109/l | Prekinuti liječenje lenalidomidom i kontrolisati KKS najmanje na svakih 7 dana |
| Vrati se na ≥ 1.0 x 109/l | Nastaviti terapijom lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (1. nivo doze) |
| Za svaki sljedeći pad ispod 1.0 x 109/l za najmanje 7 dana ili padne na < 1.0 x 109 /l uz povišenu tjelesnu temperaturu (tjelesna temperatura ≥ 38,5℃) ili padne na < 0,5 x 109/lVrati se na ≥ 1.0 x 109/l | Prekinuti liječenje lenalidomidom i kontrolisati KKS najmanje na svakih 7 danaNastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze). Ne primjenjivati doze manje od 3. nivoa doze. |

a ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo kog nivoa doze, prema preporuci ljekara, dodajte faktor stimulacije kolonija granulocita (G-CSF).

*Sindrom lize tumora (*engl. *Tumor lysis syndrome, TLS)*

Svi pacijenti treba da primaju profilaksu za TLS (alopurinol, rasburikaza ili ekvivalentni lijekovi, prema nacionalnim smjernicama) i treba da budu dobro hidrirani (oralno) tokom prve nedelјe prvog ciklusa ili duži period ako je klinički indikovano. Da bi se pratio TLS, potrebno je da pacijenti kontrolišu odgovarajuće hemijske parametre jednom nedelјno tokom prvog ciklusa i ako je klinički indikovano.

Može se nastaviti sa primjenom lenalidomida (doza održavanja) kod pacijenata sa laboratorijski pokazanim TLS ili kod 1. stepena kliničkog TLS, ili po preporuci ljekara, smanjiti dozu za jedan nivo i nastaviti primjenu lenalidomida. Treba obezbjediti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko liječenje u skladu sa lokalnim standardom njege, sve do ispravlјanja abnormalnosti elektrolita. Terapija rasburikazom može biti potrebna da bi se redukovala hiperurikemija. Pacijenta treba hospitalizovati samo po preporuci ljekara.

Kod pacijenata sa kliničkim TLS od 2. do 4. stepena, prekinuti lenalidomid i kontrolisati odgovarajuće hemijske parametre jednom nedelјno ili kako je klinički indikovano. Treba obezbjediti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko liječenje u skladu sa lokalnim standardom njege, sve do ispravlјanja abnormalnosti elektrolita.

Prema preporuci ljekara može se uvesti terapija rasburikazom i hospitalizovati pacijent. Kada se TLS vrati na stepen 0, nastaviti terapiju lenalidomidom primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze, prema preporuci ljekara (pogledati dio 4.4).

*Reakcija razbuktavanja tumora*

Primjena lenalidomida se može nastaviti kod pacijenata sa 1. ili 2. stepenom reakcije razbuktavanja tumora (engl. *tumor flare reaction- TFR*), bez prekidanja ili izmjene, prema preporuci ljekara. Može se primjeniti terapija nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, terapija kortikosteroidima ograničenog trajanja, i/ili terapija narkotičkim analgeticima, prema preporuci ljekara. Kod pacijenata sa 3. ili 4. stepenom TFR, prekinuti terapiju lenalidomidom i uvesti terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, kortikosteroidima i/ili narkotičkim analgeticima. Kada se TFR vrati na ≤1. stepen, nastaviti primjenu lenalidomida u nepromjenjenoj dozi za ostatak ciklusa. Za kontrolu simptoma, pacijenti se mogu liječiti prema smjernicama za terapiju 1. i 2. stepena TFR (pogledati dio 4.4).

*Sve indikacije*

U slučaju drugih toksičnosti 3. ili 4. stepena, za koje se procjenjuje da su povezane sa lenalidomidom, liječenje treba prekinuti, i treba ga ponovno započeti samo primjenom sljedećeg nižeg nivoa doze kada se toksičnost, prema mišlјenju ljekara, smanji na ≤ 2. stepen.

Privremeni ili trajni prekid terapije lenalidomidom treba razmotriti u slučaju osipa na koži 2. ili 3. stepena. Primjena lenalidomida se mora obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stepena, eksfolijativnog ili buloznog osipa ili kada se sumnja na Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)*) i ona se ne smije nastaviti nakon prestanka ovih reakcija.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Lijek Lenalidomid Alkaloid ne treba primjenjivati kod djece i adolescenata, od rođenja pa do 18. godine iz bezbjednosnih razloga (pogledati dio 5.1).

Stariji pacijenti

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2. Lenalidomid je primjenjivan u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom starosti do 91 godine, kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom starosti do 95 godina (pogledati dio 5.1).

Budući da je kod starijih pacijenata veća vjerovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, treba voditi računa o izboru doze, i preporučuje se praćenje funkcije bubrega.

*Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju*

Pacijente sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom od 75 godina i starije treba pažlјivo procijeniti prije nego što se razmotri liječenje (pogledati dio 4.4).

Za pacijente starije od 75 godina, liječene lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom, početna doza deksametazona iznosi 20 mg jednom na dan, 1, 8, 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Ne predlaže se prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 75 godina koji su liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom od 75 godina i starijih, koji su primali lenalidomid, zabilježena je veća incidenca ozbilјnih neželјenih dejstava i neželјenih dejstava koje su dovele do obustave liječenja.

Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom stariji od 75 godina, slabije su podnosili liječenje kombinovanom terapijom lenalidomidom u poređenju sa mlađom populacijom. Kod ovih pacijenata je bila veća stopa obustave liječenja zbog intolerancije (neželјeni događaji 3. ili 4. stepena i ozbilјni neželјeni događaji) u poređenju sa pacijentima < 75 godina.

*Multipli mijelomom: pacijenti koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju*

Procenat pacijenata sa multiplim mijelomom od 65 godina ili starijih nije se značajno razlikovao između grupa koje su primale lenalidomid/deksametazon i placebo/deksametazon. Nije zabilježena sveukupna razlika u bezbjednosti ili efikasnosti između ovih pacijenata i mlađih pacijenata, ali ne može se isklјučiti veća predispozicija starijih pacijenata.

*Mijelodisplastični sindromi*

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su na terapiji lenalidomidom, nije zabilježena sveukupna razlika u bezbjednosti i efikasnosti između pacijenata starosti preko 65 godina i mlađih pacijenata.

*Folikularni limfom*

Kod pacijenata sa folikularnim limfomom koji su na terapiji lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom, ukupni stepen neželјenih dejstava je sličan kod pacijenata starosti 65 godina i više u poređenju sa pacijentima starosti ispod 65 godina. Nije zabilježena sveukupna razlika u efikasnosti između ove dvije starosne grupe.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se primarno izlučuje putem bubrega; pacijenti sa većim stepenom oštećenja funkcije bubrega mogu lošije da podnose liječenje (pogledati dio 4.4). Stoga je potrebno voditi računa o izboru doze i savjetuje se praćenje funkcije bubrega.

Nisu potrebna prilagođavanja doze za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima ili folikularim limfomom.

Sljedeća prilagođavanja doza preporučuju se na početku liječenja i tokom liječenja za pacijente sa umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega ili terminalnim stadijumom bubrežne bolesti.

Nema iskustava iz ispitivanja faze III sa pacijentima u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti (CLcr <30 ml/min, potrebna je dijaliza).

*Multipli mijelom*

|  |  |
| --- | --- |
| **Bubrežna funkcija (CLcr)** | **Prilagođavanje doze** |
| Umjereno oštećenje funkcije bubrega(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg jednom dnevno1 |
| Teško oštećenje funkcije bubrega(CLcr < 30 ml/min, nije potrebna dijaliza) | 7,5 mg jednom dnevno215 mg svaki drugi dan |
| Terminalni stadijum bubrežne bolesti(CLcr < 30 ml/min, potrebna je dijaliza) | 5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize, dozu treba primjeniti nakon dijalize. |

1 doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako pacijent ne reaguje na terapiju i dobro podnosi terapiju

2 u zemlјama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg

*Mijelodisplastični sindromi*

|  |  |
| --- | --- |
| **Bubrežna finkcija (CLcr)** | **Prilagođavanje doze** |
| Umjereno oštećenje funkcije bubrega(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | Početna doza | 5 mg jednom dnevno(od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 1. nivo doze\* | 2,5 mg jednom dnevno(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 2. nivo doze\* | 2,5 mg svaki drugi dan(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| Teško oštećenje funkcije bubrega(CLcr < 30 ml/min, nije potrebna dijaliza) | Početna doza | 2,5 mg jednom dnevno(od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 1. nivo doze\* | 2,5 mg svaki drugi dan(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 2. nivo doze\* | 2,5 mg dva puta nedelјno(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| Terminalni stadijum bubrežne bolesti(CLcr < 30 ml/min, potrebna je dijaliza)Na dane dijalize, dozu treba primjeniti nakon dijalize. | Početna doza | 2,5 mg jednom dnevno(od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 1. nivo doze\* | 2,5 mg svaki drugi dan(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |
| 2. nivo doze\* | 2,5 mg dva puta nedelјno(od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) |

\* preporučeni koraci smanjenja doze tokom liječenja i ponovno započinjanje terapije za liječenje neutropenije ili trombocitopenije stepena 3. ili 4. ili druge toksičnosti stepena 3. ili 4. za koje se procjenjuje da su povezane sa primjenom lenalidomida, kao što je gore opisano.

*Folikularni limfom*

|  |  |
| --- | --- |
| **Bubrežna funkcija (CLcr)** | **Prilagođavanje doze**(od 1. do 21. dana 28- dnevnih ciklusa koji se ponavlјaju) |
| Umjereno oštećenje funkcije bubrega(30 ≤ CLcr < 50 ml/min) | 10 mg jednom dnevno1, 2 |
| Teško oštećenje funkcije bubrega(CLcr < 30 ml/min, nije potrebna dijaliza) | Nema dostupnih podataka3 |
| Terminalni stadijum bubrežne bolesti(CLcr < 30 ml/min, potrebna je dijaliza) | Nema dostupnih podataka3 |

1 doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon dva ciklusa, ukoliko pacijent dobro podnosi terapiju.

2 za pacijente koji primaju početnu dozu od 10 mg, u slučaju smanjenja doze zbog kontrolisanja 3. ili 4. stepena neutropenije ili trombocitopenije, ili 3. ili 4. stepena druge toksičnosti koja je povezana sa primjenom lenalidomida, ne primjenjivati doze ispod 5 mg svakog drugog dana ili 2,5 mg jednom dnevno.

3 pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijumom bubrežne bolesti bili su isklјučeni iz studije.

Nakon započinjanje terapije lenalidomidom, dalјe prilagođavanje doze lenalidomida kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega treba biti zasnovano na podnošlјivosti liječenja kod svakog pojedinog pacijenata, kako je opisano u prethodnom tekstu.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lenalidomid nije formalno ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i ne postoje specifične preporuke za doziranje.

Način primjene

Oralna primjena.

Lijek Lenalidomid Alkaloid treba uzimati oralno otprilike u isto vrijeme svakoga dana koji je određen za uzimanje lijeka. Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati. Kapsule treba progutati cijele, po mogućnosti sa vodom, sa hranom ili bez nje.

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se da se pritisne samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomlјenja kapsule.

**4.3. Kontraindikacije**

* Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
* Trudnoća.
* Žene koje mogu da rađaju, osim ako ispunjavaju sve uslove iz Programa prevencije trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

**Kada se lenalidomid daje u kombinaciji sa drugim lijekovima, prije početka liječenja potrebno je informisati se iz odgovarajućeg Sažetka karakteristika lijeka.**

Upozorenje vezano za trudnoće

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata teratogena aktivna supstanca za lјude koja izaziva teške urođene životno ugrožavajuće anomalije. Lenalidomid je kod majmuna izazvao malformacije slične onim koje su opisane za talidomidom (pogledati dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tokom trudnoće, teratogeni efekat kod lјudi je očekivan.

Svi pacijenti moraju da ispune uslove iz Programa prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja ne može da rađa.

Kriterijumi za žene koje ne mogu da rađaju

Smatra se da pacijentkinja ili partnerka muškog pacijenta može da rađa, osim ako ispunjava bar jedan od sljedećih kriterijuma:

* starost ≥ 50 godina i prirodna amenoreja tokom ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili u periodu dojenja ne isklјučuje mogućnost rađanja),
* prevremena insuficijencija ovarijuma koju je potvrdio specijalista ginekolog,
* prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija,
* XY genotip, Tarnerov sindrom, ageneza materice.

Savjetovanje

Lenalidomid je kontraindikovan za žene koje mogu da rađaju, osim ukoliko se ne ispune svi sljedeći zahtjevi:

* Žena razumije očekivani teratogeni rizik za nerođeno dijete.
* Razumije potrebu za efikasnom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 nedelјe prije početka liječenja, tokom cjelokupnog trajanja liječenja kao i najmanje 4 nedelјe nakon završetka liječenja.
* Čak iako žena koja može da rađa ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta vezanih za
* efektivnu kontracepciju.
* Žena mora biti u stanju da se pridržava mjera efektivne kontracepcije.
* Informisana je i shvata moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem u slučaju rizika od trudnoće.
* Shvata potrebu započinjanja liječenja odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na

trudnoću.

* Shvata potrebu i prihvata da se podvrgava testiranju na trudnoću svake 4 nedelјe, osim u slučaju

potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda.

* Potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane sa primjenom lenalidomida.

Za pacijente muškog pola koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je lenalidomid prisutan u lјudskoj spermi u izuzetno niskim koncentracijama tokom liječenja i ne može se detektovati u lјudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja ove supstance kod zdravih ispitanika (pogledati dio 5.2). Kao mjera opreza i imajući u vidu posebne populacije sa produženim vremenom eliminacije kao što su pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid moraju ispuniti sljedeće uslove:

* Razumiju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u polne odnose sa trudnicom ili ženom koja može da rađa.
* Shvataju potrebu za upotrebom kondoma ako stupaju u polne odnose sa trudnicom ili ženom koja

može da rađa koja ne primjenjuje efektivnu kontracepciju (čak i ako je muškarac bio podvrgnut vazektomiji), tokom liječenja i još nedelјu dana nakon prekida primjene doze i/ili prestanka liječenja.

* Shvataju da u slučaju da partnerka zatrudni za vrijeme njihovog liječenja lijekom Lenalidomid Alkaloid ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Lenalidomid Alkaloid, treba odmah da obavijesti nadležnog ljekara, kao i da se preporučuje da se partnerka obrati ljekaru specijalizovanom za teratologiju ili sa iskustvom u oblasti teratologije zbog procjene i savjetovanja.

Za žene koje mogu da rađaju, ljekar koji propisuje terapiju mora osigurati:

* Da se pacijentkinja pridržava uslova iz Programa prevencije trudnoće, uklјučujući potvrdu da kod žene postoji odgovarajući nivo razumijevanja.
* Da je pacijentkinja prihvatila prethodno navedene uslove.

Kontracepcija

Žene koje mogu da rađaju moraju koristiti bar jednu efektivnu metodu kontracepcije najmenje 4 nedelјe prije početka terapije, tokom liječenja i tokom 4 nedelјe nakon završetka terapije lenalidomidom, pa čak u slučaju prekida liječenja, osim ako se pacijentkinja ne obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju koja će se potvrđivati svakog mjeseca. Ako pacijentkinja nije na efektivnoj kontracepciji, u svrhu započinjanja kontracepcije pacijentkinju za savjet treba uputiti odgovarajućem obučenom zdravstvenom radniku.

Sljedeće metode kontracepcije se smatraju odgovarajućim:

* implant,
* intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom (IUS),
* depo preparat medroksiprogesteron-acetata,
* sterilizacija podvezivanjem jajovoda,
* polni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija se mora potvrditi na

osnovu dvije negativne analize sperme,

* tablete koje inhibiraju ovulaciju koje sadrže samo progesteron (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u kombinovanoj terapiji, a u manjoj mjeri kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i mantle ćelijskim limfomom na monoterapiji lenalidomidom, ne preporučuju se kombinovane oralne tablete za kontracepciju (pogledati takođe dio 4.5). Ako pacijentkinja trenutno primjenjuje kombinovanu oralnu kontracepciju, treba da pređe na neku od prethodno navedenih efektivnih metoda. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4 do 6 nedelјa nakon prekida primjene kombinovane oralne kontracepcije. Efikasnost steroidnih kontraceptiva može biti smanjena tokom istovremene terapije deksametazonom (pogledati dio 4.5).

Implanti i intrauterini dostavni sistemi sa levonorgestrelom, povezani su sa povećanim rizikom od infekcije u vrijeme postavlјanja kao i sa nepravilnim vaginalnim krvarenjem. Treba uzeti u obzir profilaktičku primjenu antibiotika, posebno kod pacijentkinja sa neutropenijom.

Intrauterini ulošci sa bakrom se generalno ne preporučuju zbog mogućih rizika od infekcije u vrijeme postavlјanja i gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može ugroziti pacijentkinju sa neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testiranje na trudnoću

U skladu sa lokalnom praksom, kod žena koje mogu da rađaju, testovi za utvrđivanje trudnoće minimalne osetlјivosti od 25 mIU/ml, moraju se sprovesti pod nadzorom ljekara, kako je to opisano u nastavku teksta. Taj zahtjev uklјučuje i žene koje mogu da rađaju, a koje apsolutno i kontinuirano apstiniraju. U idealnom slučaju test za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dana kada se propisuje i izdaje lijek. Izdavanje lenalidomida ženama koje mogu da rađaju trebalo bi da bude u roku od 7 dana od propisivanja lijeka.

*Prije početka terapije*

Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba sprovesti tokom konsultacija kada se propisuje lenalidomid ili 3 dana prije posjete ljekaru koji ga propisuje ukoliko je pacijentkinja koristila efektivnu kontracepciju najmanje 4 nedelјe. Test treba da potvrdi da pacijentkinja nije trudna u vrijeme započinjanja terapije lenalidomidom.

*Praćenje i završetak terapije*

Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskom nadzorom treba ponavlјati svake 4 nedelјe, uklјučujući najmanje 4 nedelјe nakon završetka liječenja, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda. Ove testove za utvrđivanje trudnoće treba sprovoditi na dan posjete ljekaru tokom koje se propisuje lijek ili 3 dana prije posjete ljekaru.

Dodatne mjere opreza

Pacijente treba upozoriti da nikada ne daju svoj lijek drugoj osobi i da sve neiskorišćene kapsule vrate svom farmaceutu po završetku terapije radi bezbjednog odlaganja.

Pacijenti ne smiju da daju krv tokom liječenja ili najmanje 7 dana nakon prekida terapije lenalidomidom.

Zdravstveni radnici i njegovatelјi treba da nose rukavice za jednokratnu upotrebu prilikom rukovanja blisterom ili kapsulom. Žene koje su trudne ili sumnjaju na trudnoću ne treba da rukuju blisterom ili kapsulom (pogledati dio 6.6).

Edukativni materijali, ograničenja za propisivanje i izdavanje lijeka

Kako bi pomogao pacijentima da izbjegnu izlaganje fetusa lenalidomidu, nosilac dozvole za lijek će obezbjediti zdravstvenim radnicima edukativni materijal kako bi se naglasilo upozorenje o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, pružio savjet o kontracepciji prije početka terapije i dale smjernice o potrebi sprovođenja testova za utvrđivanje trudnoće. Ljekar koji propisuje lijek mora informisati pacijente muškog pola i pacijentkinje o očekivanom teratogenom riziku i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće, i obezbjediti pacijentima odgovarajuću edukativnu brošuru, karticu za pacijenta i/ili neki drugi ekvivalentni dokument u skladu sa implementiranim sistemom kartica za pacijente koji se primjenjuje na nacionalnom nivou. U saradnji sa svakim nacionalnim regulatornim tijelom uveden je nacionalno kontrolisan sistem distribucije. Nacionalni sistem kontrolisane distribucije uklјučuje upotrebu kartice za pacijenta i/ili ekvivalentni dokument za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka i prikuplјanje detalјnih podataka koji se odnose na indikaciju, kako bi se na nacionalnoj teritoriji pažlјivo pratila upotreba lijeka izvan odobrenih indikacija (engl. *off- label use*). U idealnom slučaju, test za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dana kada i propisivanje terapije i izdavanje lijeka. Izdavanje lenalidomida ženama koje mogu da rađaju treba da bude u roku od 7 dana od propisivanja i nakon negativnog testa za utvrđivanje trudnoće sprovedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama koje mogu da rađaju propisuje se lijek za maksimalnu dužinu terapije od 4 nedelјe, u skladu sa odobrenim režimom doziranja prema indikaciji (pogledati dio 4.2), a za sve druge pacijente lijek se propisuje za maksimalnu dužinu terapije od 12 nedelјa.

Druga posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

*Infarkt miokarda*

Infarkt miokarda je prijavlјen kod pacijenata koji su primali lenalidomid, posebno kod onih sa prethodno utvrđenim faktorima rizika i tokom prvih 12 mjeseci kada je lijek primjenjivan u kombinaciji sa deksametazonom. Pacijente sa poznatim faktorima rizika, uklјučujući i prethodnu trombozu, treba pažlјivo pratiti i preduzeti mjere kako bi se minimizirali svi promjenlјivi faktori rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

*Venski i arterijski tromboembolijski događaji*

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida sa deksametazonom povezana je sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze i plućne embolije). Rizik od venske tromboembolije je u manjem obimu zabilježen pri primjeni kombinacije lenalidomida sa melfalanom i prednizonom.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i mantle ćelijskim limfomom, monoterapija lenalidomidom bila je povezana sa manjim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze i plućne embolije) nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih kombinovanom terapijom sa lenalidomidom (pogledati dijelove 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida i deksametazona povezana je sa

povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (prvenstveno infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja), a zabilježena je u manjoj mjeri kod kombinacije lenalidomida sa melfalanom i prednizonom. Rizik od arterijske tromboembolije je manji kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u monoterapiji nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji.

Kao posljedica toga, pacijente sa poznatim faktorima rizika za tromboemboliju, uklјučujući prethodnu trombozu, treba pažlјivo pratiti. Treba preduzeti mjere kako bi se minimizirali svi promjenlјivi faktori rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istovremena primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza tromboembolijskih događaja može takođe povećati rizik od tromboze kod ovih pacijenata. Stoga, eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonske supstitucione terapije, treba stoga primjenjivati oprezno kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid sa deksametazonom. Ako je koncentracija hemoglobina iznad 12 g/dl, treba obustaviti terapiju eritropoetskim lijekovima.

Pacijentima i ljekarima se savjetuje da obrate pažnju na znakove i simptome tromboembolije. Pacijente treba uputiti da potraže pomoć ljekara ako razviju simptome poput nedostatka vazduha, bol u grudima, oticanje ruku ili nogu. Treba preporučiti profilaktičke antitrombotike, posebno kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika za trombozu. Odluku o primjeni antitrombotičkih profilaktičkih mjera treba donijeti nakon pažlјive procjene postojećih faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Ako se kod pacijenta jave bilo kakvi tromboembolijski događaji, liječenje se mora prekinuti i početi sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Nakon što se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i sve komplikacije tromboembolijskog događaja budu zbrinute, može se opet započeti terapija lenalidomidom u početnoj dozi zavisno od procjene odnosa koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom liječenja lenalidomidom.

*Plućna hipertenzija*

Zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije, od koji su neki bili fatalni, kod pacijenata koji su bili na terapiji lenalidomidom.

Pacijente prethodno treba pregledati na znake i simptome postojećih kardiopulmonalnih bolesti prije započinjanje i tokom terapije lenalidomidom.

*Neutropenija i trombocitopenija*

Glavni dozno ograničavajući toksični efekti lenalidomida uklјučuju neutropeniju i trombocitopeniju. Na početku liječenja, svake nedelјe tokom prvih 8 nedelјa liječenja lenalidomidom i zatim mjesečno, treba obaviti analizu kompletne krvne slike, uklјučujući broj bijelih krvnih ćelija sa diferencijalnom formulom, brojem trombocita, hemoglobinom i hematokritom zbog moguće pojave citopenija. Kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom, kontrolu treba sprovoditi na svake 2 nedelјe u 3. i 4. ciklusu, a zatim na početku svakog ciklusa. Kod pacijenata sa folikularnim limfomom kontrolu treba sprovoditi jednom nedelјno prve tri nedelјe prvog ciklusa (28 dana), svake dvije nedelјe od 2. do 4. ciklusa, a zatim na početku svakog ciklusa. Može biti potrebno ukidanje lijeka i/ili smanjenje doze lenalidomida (pogledati dio 4.2). U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu faktora rasta u zbrinjavanju pacijenata. Pacijentima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode.

Pacijentima i ljekarima se savjetuje da obrate pažnju na znake i simptome krvarenja, uklјučujući petehije i epistakse, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost ka krvarenju (pogledati dio 4.8 Hemoragijski poremećaji).

Treba biti oprezan kod istovremene primjene lenalidomida sa drugim mijelosupresivnim lijekovima.

* *Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (engl. autologous stem cell transplantation, ASCT) i liječeni terapijom održavanja lenalidomidom*

Neželјena dejstva u CALGB 100104 obuhvatala su događaje nakon visoke doze melfalana (engl. *high-dose melphalan*, *HDM*) i ASCT (HDM/ASCT), kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza identifikovala je događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-02 neželјena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Sveukupno, neutropenija 4. stepena zabilježena je sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebom u 2 studije koje su procjenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 odnosno 16,4% prema 0,7% u studiji IFM 2005-02, odgovarajuće). Neutropenija kao neželјeni događaj nastao tokom terapije, dovela je do prekida terapije lenalidomidom kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 odnosno 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stepena zabilježena je sa sličnom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebom u obje studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 odnosno 0,3% prema 0% u studiji IFM 2005-02, odgovarajuće). Pacijentima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid liječenja i/ili smanjenje doze (pogledati dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena zabilježena je sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebom u studijama koje su procjenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u studiji IFM 2005-02, odgovarajuće). Pacijentima i ljekarima se savjetuje da obrate pažnju na pojavu znakova i simptoma krvarenja, uklјučujući petehije i epistakse, a posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost ka krvarenju (pogledati dio 4.8, Hemoragijski poremećaji).

* *Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom*

Neutropenija 4. stepena zabilježena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (RVd) u manjem obimu nego u grupi koja je primala komparator Rd (2,7% prema 5,7%) u SWOG S0777 studiji. Febrilna neutropenija 4. stepena zabilježena je sa sličnom učestalošću u RVd i Rd grupi (0,0% prema 0,4%).

Pacijentima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid liječenja i/ili smanjenje doze (pogledati dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena zabilježena je sa većom učestalošću u grupi RVd u poređenju sa grupom Rd (17,2% prema 9,4%).

* *Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona*

Neutropenija 4. stepena zabilježena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom (RVd) u manjem obimu nego u grupi koja je primala komparator (8,5% za Rd [kontinuirano liječenje] i Rd18 [liječenje tokom 18 ciklusa od četiri nedelјe], u poređenju sa 15% u grupi koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, pogledati dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena bile su konzistentne sa onima koje su zabilježene u grupi koja je primala komparator (0,6% u grupi koja je primala Rd i Rd18 lenalidomid/deksametazon, u poređenju sa 0,7% u grupi koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, pogledati dio 4.8).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena zabilježena je u manjem obimu u grupama koje su primale Rd i Rd18 nego u grupi koja je primala komparator (8,1% prema 11,1%).

* *Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom*

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom incidencom neutropenije 4. stepena (34,1% u grupi pacijenata liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, nakon čega je slijedio lenalidomid [MPR+R] i pacijenata liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom nakon čega je slijedio placebo [MPR+p] u poređenju sa 7,8% pacijenata liječenih MPp+p; pogledati dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena su rijetko zabilježene (1,7% kod pacijenata liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% kod pacijenata liječenih primjenom MPp+p; pogledati dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa većom incidencom trombocitopenije 3. stepena i 4. stepena (40,4% kod pacijenata liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 13,7% kod pacijenata liječenih primjenom MPp+p; pogledati dio 4.8).

* *Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom*

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i najmanje jednom prethodnom terapijom povezana je sa višom incidencom neutropenije 4. stepena (5,1% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; pogledati dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena rijetko su zabilježene (0,6% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; pogledati dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa višom incidencom trombocitopenije 3. i 4. stepena (9,9%, odnosno 1,4% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 2,3% i 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; pogledati dio 4.8).

* *Mijelodisplastični sindromi*

Liječenje lenalidomidom kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom povezano je sa višom incidencom 3. i 4. stepena neutropenije i trombocitopenije, u poređenju sa pacijentima koji primaju placebo (pogledati dio 4.8).

* *Mantle ćelijski limfom*

Liječenje lenalidomidom kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom povezano je sa višom incidencom neutropenije 3. i 4. stepena u poređenju sa pacijentima iz kontrolne grupe (pogledati dio 4.8).

* *Folikularni limfom*

Primjena kombinacije lenalidomida i rituksimaba kod pacijenata sa folikularnim limfomom povezana je sa većom incidencom 3. i 4. stepena neutropenije u poređenju sa pacijentima iz grupe koja prima placebo/rituksimab. Febrilna neutropenija i trombocitopenija 3. i 4. stepena zabilježene su češće u grupi lenalidomid/rituksimab (pogledati dio 4.8).

*Poremećaji funkcije štitne žlijezde*

Prijavlјeni su slučajevi hipotireoidizma i hipertireoidizma. Prije početka liječenja preporučuje se optimalna kontrola pridruženih bolesti koje utiču na funkciju štitne žlijezde. Preporučuje se da se funkcija štitne žlijezde provjeri na početku terapije i prati tokom terapija.

*Periferna neuropatija*

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu, za koga je poznato da izaziva tešku perifernu neuropatiju. Nije zabilježen porast u pojavi periferne neuropatije prilikom primjene lenalidomida u kombinciji sa deksametazonom ili melfalanom i prednizonom ili prilikom primjene lanalidomida u monoterapiji ili prilikom dugotrajne upotrebe lenalidomida u terapiji novodijagnostikovanog multiplog mijeloma.

Upotreba kombinacije lenalidomida sa intravenski primjenjenim bortezomibom i deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa većom frekvencom pojave periferne neuropatije. Frekvenca je bila niža kada je bortezomib primjenjen subkutano. Za dodatne informacije, pogledati dio 4.8 iz Sažetka karakteristika lijeka za lijek bortezomib.

*Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora*

S obzirom na to da lenalidomid ima antineoplastičnu aktivnost, mogu se javiti komplikacije sindroma lize tumora. Prijavljeni su slučajevi, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, sindroma lize tumora i reakcija razbuktavanja tumora, (pogledati dio 4.8). Rizik od sindroma lize tumora i reakcije razbuktavanja tumora postoji kod onih pacijenata koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja. Kada se tim pacijentima uvodi liječenje lenalidomidom, treba biti oprezan. Te pacijente treba pažlјivo pratiti, posebno tokom prvog ciklusa liječenja ili povećanja doze i preduzeti odgovarajuće mjere opreza.

* Mantle ćelijski limfom

Preporučuje se pažlјivo praćenje i evaluacija reakcije razbuktavanja tumora. Kod pacijenata sa visokim Internacionalnim prognostičkim indeksom za mantle ćelijski limfom (engl. *International Prognostic Index (MIPI)*) prilikom postavlјanja dijagnoze ili kod pacijenata koji imaju veliku tumorsku masu (najmanje jedna lezija koja je ≥ 7 cm po dužem dijametru) na početku liječenja, postoji rizik za pojavu reakcije razbuktavanja tumora. Reakcija razbuktavanja tumora može imitirati progresiju bolesti. Pacijenti iz studija MCL-002 i MCL-001 koji su imali reakciju razbuktavanja tumora 1. i 2. stepena, za kontrolu simptoma, dobijali su terapiju kortikosteroidima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima i/ili narkotičkim analgeticima. Odluku o preduzimanju odgovarajućih terapijskih mjera za kontrolu reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažlјive kliničke procjene svakog pacijenta pojedinačno (pogledati dijelove 4.2 i 4.8).

* Folikularni limfom

Preporučuje se pažlјivo praćenje i evaluacija reakcije razbuktavanja tumora. Reakcija razbuktavanja tumora može imitirati progresiju bolesti. Pacijenti kod kojih se razvije reakcija razbuktavanja tumora 1. i 2. stepena, za kontrolu simptoma, dobijali su terapiju kortikosteroidima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima i/ili narkotičkim analgeticima. Odluku o preduzimanju odgovarajućih terapijskih mjera za kontrolu reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažlјive kliničke procjene svakog pacijenta pojedinačno (pogledati dijelove 4.2 i 4.8).

Preporučuje se pažlјivo praćenje i evaluacija sindroma lize tumora. Pacijenti treba da budu dobro hidrirani i da primaju profilaktičku terapiju za sindrom lize tumora, pored nedelјnih analiza odgovarajućih hemijskih parametara prilikom prvog ciklusa ili duže, kako je klinički indikovano (pogledati dijelove 4.2 i 4.8).

*Opterećenje tumorskom masom*

* Mantle ćelijski limfom

Lenalidomid se ne preporučuje za liječenje pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom ako postoje druge mogućnosti liječenja.

*Preuranjena smrt*

U studiji MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidlјivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 nedelјa). Pacijenti sa velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, izloženi su većem riziku od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u grupi koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi. Unutar 52 nedelјe te brojke iznosile su 32/81 (40%) odnosno 6/28 (21%) (pogledati dio 5.1).

*Neželјeni događaji*

U studiji MCL-002, tokom 1. ciklusa liječenja obustavlјena je terapija kod 11/81 (14%) pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom u grupi koja je primala lenalidomid prema 1/28 (4%) u kontrolnoj grupi. Glavni razlog za obustavu liječenja kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom tokom 1. ciklusa u grupi liječenoj lenalidomidom bili su neželјeni događaji; 7/11 (64%).

Stoga, pacijente sa velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažlјivo pratiti zbog mogućih neželјenih dejstava (pogledati dio 4.8) uklјučujući znake reakcije razbuktavanja tumora. Za prilagođavanja doze kod reakcije razbuktavanja tumora pogledati dio 4.2.

Veliko opterećenje tumorskom masom definisano je kao najmanje jedna lezija prečnika ≥5 cm ili 3 lezije ≥3 cm.

*Alergijske reakcije i teške reakcije na koži*

Kod pacijenata liječenih lenalidomidom prijavlјeni su slučajevi alergijskih reakcija uklјučujući angioedem, anafilaktičku reakciju i teške reakcije na koži uklјučujući SJS, TEN i DRESS (pogledati dio 4.8). Ljekari treba da upozore pacijente na znakove i simptome tih reakcija i upute ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave. Primjena lenalidomida se mora prekinuti u slučaju pojave angioedema, anafilaktičke reakcije, eksfolijativnog ili buloznog osipa ili u slučaju sumnje na SJS, TEN ili DRESS, a terapija se ne smije nastaviti nakon prekida zbog ovih reakcija. Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju drugih oblika reakcija na koži, zavisno od njihove težine. Pacijente koji su imali prethodne alergijske reakcije za vrijeme liječenja talidomidom treba pažlјivo pratiti jer je u literaturi zabilježena moguća unakrsna reakcija između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa anamnezom teškog osipa koji je povezan sa liječenjem talidomidom ne smiju da primaju lenalidomid.

*Druge primarne maligne bolesti*

Porast drugih primarnih malignih bolesti zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih pacijenata sa mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon (3,98 na 100 osoba-godina) u poređenju sa kontrolnim grupama (1,38 na 100 osoba-godina). Neinvazivne druge primarne maligne bolesti uklјučuju kancer bazalnih ili skvamoznih ćelija kože. Većina invazivnih drugih primarnih malignih bolesti bili su maligni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, zabilježena stopa incidence drugih primarnih hematoloških malignih bolesti (slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS)), bila je 4,9 puta veća kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom do progresije bolesti (1,75 na 100 osoba-godina) u poređenju sa onima koji su primali melfalan u kombinaciji sa prednizonom (0,36 na 100 osoba-godina).

Porast stope incidence od 2,12 puta za solidne tumore kao druge primarne maligne bolesti, zabilježen je kod pacijenata koji su primali lenalidomid (9 ciklusa) u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,57 na 100 osoba-godina) u poređenju sa onima koji su primali melfalan u kombinaciji sa prednizonom (0,74 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije bolesti ili tokom 18 mjeseci, stopa incidence drugih primarnih hematoloških malignih bolesti (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije bolesti ili tokom 18 mjeseci (1,58 na 100 osoba-godina), zabilježen je porast stope incidence solidnih tumora kao drugih primarnih malignih bolesti od 1,3 puta u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

Kod novodijagnostikovanih pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, stopa incidence drugih primarnih hematoloških malignih bolesti bila je od 0,00 do 0,16 na 100 osoba-godina, a stopa incidence solidnih tumora kao drugih primarnih malignih bolesti bila je od 0,21 do 1,04 na 100 osoba-godina.

Povećan rizik od drugih primarnih malignih bolesti udruženih sa lenalidomidom relevantan je takođe u kontekstu NDMM nakon transplantacije matičnih ćelija. Iako taj rizik nije još potpuno definisan, treba ga uzeti u obzir pri razmatranju primjene i same primjene lijeka Lenalidomid Alkaloid u takvim okolnostima.

Stopa incidence hematoloških malignih bolesti, prvenstveno AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uklјučujući Hodgkin-ov limfom), bila je 1,31 na 100 osoba-godina za grupu koja je dobijala lenalidomid i 0,58 na 100 osoba-godina za grupu koja je dobijala placebo (1,02 na 100 osoba-godina za pacijente izložene lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija i 0,60 na 100 osoba-godina za pacijente koji nisu izlagani lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija). Stopa incidence solidnih tumora kao druge primarne maligne bolesti bila je 1,36 na 100 osoba-godina za grupe koje su dobijale lenalidomid i 1,05 na 100 osoba-godina za grupe koje su dobijale placebo (1,26 na 100 osoba-godina za pacijente izložene lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija i 0,60 na 100 osoba-godina za pacijente koji nisu izlagani lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija).

Rizik od pojave drugih primarnih hematoloških malignih bolesti mora se uzeti u obzir prije početka liječenja lenalidomidom, bilo u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i autologne transplantacije matičnih ćelija. Ljekari treba pažlјivo da procijene pacijente prije i tokom terapije, upotrebom standardnog skrininga za karcinom radi utvrđivanja pojave drugih primarnih malignih bolesti i započeti terapiju ako je indikovano.

*Progresija bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju kod mijelodisplastičnog sindroma niskog i srednjeg-1 rizika*

* Kariotip

Početne varijable koje uklјučuju kompleksnu citogenetiku povezane su sa progresijom bolesti u AML kod pacijenata koji su zavisni od transfuzija i imaju prisutnu abnormalnu deleciju 5q. U kombinovanoj analizi dva klinička ispitivanja lenalidomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastične sindrome niskog ili srednjeg-1 rizika, ispitanici sa kompleksnom citogenetikom imali su najviši procijenjeni 2-godišnji kumulativni rizik od progresije bolesti u AML (38,6%). Procijenjena 2-godišnja stopa progresije bolesti u AML kod pacijenata sa izolovanom prisutnom abnormalnom delecijom 5q iznosila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću.

Posljedično, odnos koristi/rizika lenalidomida kada je mijelodisplastični sindrom povezan sa delecijom 5q i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

* TP53 status

TP53 mutacija prisutna je kod 20 do 25% pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima niskog rizika i delecijom 5q i povezuje se sa povećanim rizikom od progresije bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg-1 rizika (MDS-004), procijenjena 2-godišnja stopa progresije u AML iznosila je 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 (1% granične vrijednosti snažne nuklearne obojenosti, primjenom imunohistohemijske procjene proteina p53 kao surogata za status mutacije TP53) i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 (p = 0,0038) (pogledati dio 4.8).

*Progresija bolesti u druge maligne bolesti kod mantle ćelijskog limfoma*

Kod mantle ćelijskog limfoma, kao mogući rizici ustanovlјeni su AML, maligne bolesti B-ćelija i nemelanomski oblici kancera kože (engl. *non-melanoma skin cancer (NMSC)*).

*Druge primarne maligne bolesti kod folikularnog limfoma*

U ponovlјenoj/refraktornoj studiji iNHL koja je uklјučivala pacijente sa folikularnim limfomom, nije primjećen povećan rizik od drugih primarnih malignih bolesti u grupi koja je primala kombinaciju lenalidomid/rituksimab, u poređenju sa grupom placebo/rituksimab. Druge hematološke primarne maligne bolesti kod AML zabilježene su kod 0,29 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala kombinaciju lenalidomid/rituksimab u poređenju sa 0,29 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab. Stopa incidence hematoloških plus solidnih tumora kao drugih primarnih malignih bolesti (izuzimajući nemelanomski rak kože) bila je 0,87 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala kombinaciju lenalidomid/rituksimab, u poređenju sa 1,17 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab sa medijanom praćenja od 30,59 mjeseci (raspon 0,6 do 50,9 mjeseci).

Nemelanomski karcinomi kože su identifikovani rizici, uklјučuju karcinome skvamoznih ćelija kože ili karcinome bazalnih ćelija.

Ljekari treba da nadgledaju pacijente zbog razvoja drugih primarnih malignih bolesti. Pri razmatranju terapije lenalidomidom treba uzeti u obzir i potencijalnu korist od primjene lenalidomida i rizik od pojave drugih primarnih malignih bolesti.

*Poremećaji funkcije jetre*

Insuficijencija jetre, uklјučujući smrtne slučajeve, prijavlјena je kod pacijenata liječenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji: prijavlјena je akutna insuficijencija jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, holestatski hepatitis i mješoviti citolitički/holestatski hepatitis. Mehanizam teške hepatotoksičnosti izazvane lijekovima ostaje nepoznat, iako, u nekim slučajevima, prethodno postojeća virusna bolest jetre, povišene početne vrijednosti enizima jetre i moguće liječenje antibioticima mogu biti faktori rizika.

Često su prijavlјivani abnormalni rezultati testova funkcije jetre, a generalno su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida liječenja. Nakon povratka parametara na početne vrijednosti može se razmišlјati o liječenju nižom dozom.

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. Važno je prilagoditi dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kako bi se izbegle koncentracije u plazmi koje mogu povećati rizik od pojačanih hematoloških neželјenih dejstava ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se praćenje funkcije jetre, posebno u slučaju prethodne ili istovremene virusne infekcije jetre ili kada se lenalidomid kombinuje sa lijekovima za koje je utvrđeno da su povezani sa disfunkcijom jetre.

*Infekcija sa ili bez neutropenije*

Pacijenti sa multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uklјučujući pneumoniju. Viša stopa infekcija zabilježena je pri primjeni lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom nego pri primjeni MPT (melfalan, prednizon i talidomid) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom (NDMM) koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, i pri terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija. Infekcije stepena ≥ 3 javlјale su se u prisustvu neutropenije kod manje od jedne trećine pacijenata. Pacijente sa poznatim faktorima rizika za infekcije treba pažlјivo pratiti. Svim pacijentima treba savjetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalј, povišena tjelesna temperatura itd.) što prije potraže medicinsku pomoć, čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanji težina infekcije.

*Reaktivacija virusa*

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa, uklјučujući ozbilјne slučajeve reaktivacije virusa herpes zoster ili hepatitisa B (HBV).

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije herpes zostera doveli su do diseminovanog herpes zostera, herpes zoster meningitisa ili oftalmičkog herpes zostera, što je zahtijevalo privremeni ili trajni prekid terapije lenalidomidom i odgovarajuću antivirusnu terapiju.

Reaktivacija hepatitisa B rijetko je zabilježena kod pacijenata koji su primali lenalidomid, a prethodno su bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV). U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutne insuficijencije jetre, što je za posljedicu imalo prekid primjene lenalidomida i odgovarajuću antivirusnu terapiju. Status vezan za virus hepatitisa B treba ustanoviti prije započinjanja liječenja lenalidomidom. Pacijentima za koje se testom ustanovi da su pozitivni na infekciju HBV, preporučuje se da se posavjetuju sa ljekarom specijalistom za liječenje hepatitisa B. Potreban je oprez kada se lenalidomid primjenjuje kod pacijenata koji su prethodno bili zaraženi sa HBV, uklјučujući pacijente koji su anti-HBc pozitivni ali HBsAg negativni. Te pacijente treba tokom cijele terapije pažlјivo pratiti zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije.

*Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)*

Pri primjeni lenalidomida, registrovani su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije, uklјučujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. PML je registrovana nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon započinjanja terapije lenalidomidom. Slučajevi su, generalno, bili zabilježeni kod pacijenata koji su istovremeno uzimali deksametazon ili koji su prethodno bili na terapiji drugom imunosupresivnom hemoterapijom. Ljekari treba da prate pacijente u redovnim intervalima i razmotre PML kod postavlјanja diferencijalne dijagnoze kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihejvioralnim znacima ili simptomima. Pacijente, takođe, treba posavjetovati da informišu partnere ili njegovatelјe o svojoj terapiji, jer bi oni mogli uočiti simptome kojih pacijent sam nije svjestan.

Evaluacija za PML treba da bude bazirana na neurološkom ispitivanju, snimku mozga magnetnom rezonancom i analizi cerebrospinalne tečnosti na prisustvo DNK JC virusa (JCV) metodom lančane reakcije polimerizacije (engl. *polymerase chain reaction (PCR)*) ili biopsiji mozga uz testiranje na JCV. Negativan nalaz JCV PCR ne isklјučuje PML. Dodatno praćenje i evaluacija mogu biti neophodni ukoliko se ne može postaviti alternativna dijagnoza.

Ako se sumnja na PML, dalјa terapija se mora prekinuti dok se PML ne isklјuči. Ako je PML potvrđena, lenalidomid se mora trajno ukinuti.

*Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom*

Viša stopa intolerancije (neželјena dejstva 3. ili 4. stepena, ozbilјna neželјena dejstva, obustava terapije) zabilježena je kod pacijenata starijih od 75 godina, ISS stadijum III, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 ml/min kada se lenalidomid primjenjivao u kombinaciji. Kod pacijenata se mora pažlјivo procijeniti sposobnost podnošenja lenalidomida primjenjivanog u kombinaciji, vodeći računa o starosti i o vrijednostima III stadijuma ISS, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 ml/min (pogledati dijelove 4.2 i 4.8).

*Katarakta*

Veća učestalost katarakte zabilježena je kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, posebno tokom dužeg vremena. Preporučuje se redovno praćenje vida.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonske supstitucione terapije, treba upotreblјavati oprezno kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid sa deksametazonom (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

Oralni kontraceptivi

Nije sprovedeno ispitivanje interakcija sa oralnim kontraceptivima. Lenalidomid nije induktor enzima. U jednoj *in vitro* studiji sa humanim hepatocitima, lenalidomid testiran u različitim koncentracijama nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Stoga se indukcija koja dovodi do smanjene efikasnosti lijekova, uklјučujući i hormonske kontraceptive, ne očekuje ukoliko se lenalidomid primjenjuje sam. Međutim, poznato je da je deksametazon slabi do umjereni induktor CYP3A4 pa je vjerovatno da će takođe uticati na druge enzime, kao i transportere. Ne može se isklјučiti mogućnost smanjene efikasnosti oralnih kontraceptiva tokom liječenja. Moraju se preduzeti efektivne mjere kako bi se izbjegla trudnoća (pogledati dijelove 4.4 i 4.6).

Varfarin

Istovremena primjena ponovlјenih doza od 10 mg lenalidomida nije imala uticaja na farmakokinetiku pojedinačne doze R- i S- varfarina. Istovremena primjena pojedinačne doze od 25 mg varfarina nije imala uticaja na farmakokinetiku lenalidomida. Međutim, nije poznato da li postoji interakcija tokom kliničke primjene (istovremeno liječenje sa deksametazonom). Deksametazon je slabi do umjereni induktor enzima i njegovo dejstvo na varfarin nije poznato. Tokom liječenja preporučuje se pažlјivo praćenje koncentracije varfarina.

Digoksin

Istovremena primjena sa lenalidomidom u dozi od 10 mg jednom na dan povećala je plazmatsku izloženost digoksinu (0,5 mg, pojedinačna doza) za 14% uz interval pouzdanosti od 90% [0,52%-28,2%]. Nije poznato da li će dejstvo biti različito u kliničkoj primjeni (veće doze lenalidomida i istovremeno liječenje sa deksametazonom). Stoga se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tokom liječenja lenalidomidom.

Statini

Postoji povećan rizik od rabdomiolize kada se statini primjenjuju sa lenalidomidom, koji može jednostavno biti aditivan. Neophodno je intenzivno kliničko i laboratorijsko praćenje pacijenata, posebno tokom prvih nedelјa liječenja.

Deksametazon

Istovremena primjena pojedinačne doze ili ponovlјenih doza deksametazona (40 mg jednom na dan) nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku ponovlјenih doza lenalidomida (25 mg jednom na dan).

Interakcije sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

*In vitro*, lenalidomid je supstrat P-gp, ali nije inhibitor P-gp. Istovremena primjena ponovlјenih doza snažnog inhibitora P-gp hinidina (600 mg, dva puta dnevno) ili umjerenog inhibitora/supstrata P-gp temsirolimusa (25 mg) nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku lenalidomida (25 mg). Istovremena primjena lenalidomida ne mijenja farmakokinetiku temsirolimusa.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Zbog teratogenog potencijala, lenalidomid se mora propisivati u okviru Programa prevencije trudnoće (pogledati dio 4.4), osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nema potencijal da rađa.

Žene koje mogu da rađaju/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene koje mogu da rađaju moraju koristiti efektivnu metodu kontracepcije. Ako žena liječena lenalidomidom zatrudni, liječenje se mora prekinuti i pacijentkinju treba uputiti ljekaru specijalizovanom ili iskusnom u teratologiji radi procjene i savjetovanja. Ako partnerka muškarca koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se da se ona uputi ljekaru specijalizovanom ili iskusnom u teratologiji radi procjene i savjetovanja.

Lenalidomid je prisutan u lјudskoj spermi u izuzetno niskim koncentracijama tokom liječenja i ne može se detektovati u lјudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja ove supstance kod zdravih ispitanika (pogledati dio 5.2). Kao mjera opreza i imajući u vidu posebne populacije sa produženim vremenom eliminacije poput pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid treba da upotreblјavaju kondome tokom trajanja terapije, za vrijeme prekida doziranja i nedelјu dana nakon završetka terapije ako im je partnerka trudna ili može da rađa, a ne primjenjuje kontracepciju.

Trudnoća

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena aktivna supstanca za lјude koja izaziva teške životno ugrožavajuće urođene anomalije.

Lenalidomid je kod majmuna izazvao malformacije slične onima koje su opisane sa talidomidom (pogledati dio 5.3). Stoga je teratogeno dejstvo lenalidomida očekivano i lenalidomid je kontraindikovan tokom trudnoće (pogledati dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se lenalidomid izlučuje u majčino mlijeko. Stoga dojenje treba prekinuti tokom terapije lenalidomidom.

Plodnost

Studije uticaja lenalidomida na plodnost kod pacova u dozama do 500 mg/kg (približno 200 puta većim od humanih doza od 25 mg, odnosno do 500 puta većim od humanih doza od 10 mg, na osnovu tjelesne površine) nisu pokazale nikakva neželјena dejstva na plodnost i nema parentalne toksičnosti.

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lenalidomid ima mali ili umjeren uticaj na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Umor, ošamućenost, somnolencija, vrtoglavica i zamućen vid su zabilježeni pri upotrebi lenalidomida. Stoga se preporučuje oprez pri upravlјanju vozilima ili rukovanju mašinama.

**4.8. Neželјena dejstva**

Sažetak bezbjednosnog profila

*Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija liječeni terapijom održavanja lenalidomidom*

Primjenjen je konzervativni pristup za određivanje neželјenih dejstava iz studije CALGB 100104. Neželјena dejstva opisana u Tabeli 1 obuhvatale su događaje prijavlјene nakon HDM/ASCT kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza koja je identifikovala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje da učestalosti opisane u Tabeli 1 mogu biti više od stvarno zabilježenih u periodu terapije održavanja. U studiji IFM 2005-02 neželјena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Ozbilјna neželјena dejstva zabilježena češće (≥5%) pri primjeni terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na placebo su bila:

* pneumonije (10,6% kombinovani termin) iz IFM 2005-02,
* infekcija pluća (9,4% [9,4% nakon početka terapije održavanja]) iz CALGB 100104.

U studiji IFM 2005-02, neželјena dejstva zabilježena češće pri primjeni terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na placebo bile su neutropenija (60,8%), bronhitis (47,4%), dijareja (38,9%), nazofaringitis (34,8%), spazam mišića (33,4%), leukopenija (31,7%), astenija (29,7%), kašalј (27,3%), trombocitopenija (23,5%), gastroenteritis (22,5%) i pireksija (20,5%).

U studiji CALGB 100104, neželјena dejstva zabilježena češće pri primjeni terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na placebo bila su neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), dijareja (54,5% [46.4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcija gornjeg respiratornog trakta (26,8% [26,8%]), umor (22,8% [17,9%]), leukopenija (22,8% [18,8%]) i anemija (21,0% [13,8%]).

*Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom*

U studiji SWOG S0777 neželјena dejstva zabilježena češće (≥5%) pri primjeni lenalidomida u kombinaciji sa intravenski primjenjenim bortezomibom i deksametazonom u odnosu na lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom bila su:

* hipotenzija (6,5%), plućna infekcija (5,7 %), dehidratacija (5,0 %).

Neželјena dejstva zabilježena češće pri primjeni lenalidomida u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom u odnosu na lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom bila su umor (73,7%), periferna neuropatija (71,8%), trombocitopenija (57,6%), konstipacija (56,1%), hipokalcemija (50,0%).

*Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona*

Ozbilјna neželјena dejstva zabilježena češće (≥5%) pri primjeni lenalidomida u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona (Rd i Rd18) u odnosu na kombinacije melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bila su:

* pneumonija (9,8%),
* insuficijencija bubrega (uklјučujući akutnu insuficijenciju) (6,3%).

Neželјena dejstva zabilježena češće sa Rd ili Rd18 nego sa MPT bile su: dijareja (45,5%), umor (32,8%), bol u leđima (32,0%), astenija (28,2%), insomnija (27,6%), osip (24,3%), smanjeni apetit (23,1%), kašalј (22,7%), pireksija (21,4%) i spazam mišića (20,5%).

*Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom*

Ozbilјna neželјena dejstva zabilježena češće (≥ 5%) pri primjeni kombinacije melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili pri primjeni kombinacije melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedio placebo (MPR+p), u odnosu na kombinacije melfalan, prednizon i placebo nakon čega je slijedio placebo (MPp+p) bila su:

* febrilna neutropenija (6,0%),
* anemija (5,3%).

Neželјena dejstva zabilježena češće pri primjeni MPR+R ili MPR+p u odnosu na MPp+p bila su: neutropenija (83,3%), anemija (70,7%), trombocitopenija (70,0%), leukopenija (38,8%), konstipacija (34,0%), dijareja (33,3%), osip (28,9%), pireksija (27,0%), periferni edem (25,0%), kašalј (24,0%), smanjeni apetit (23,7%) i astenija (22,0%).

*Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom*

U dvije placebo kontrolisane studije faze III, 353 pacijenata sa multiplim mijelomom je dobijalo kombinaciju lenalidomid/deksametazon, a 351 pacijent kombinaciju placebo/deksametazon.

Najozbilјnija neželјena dejstva, zabilježena češće pri primjeni kombinacije lenalidomid/deksametazon u odnosu na kombinacije placebo/deksametazon, bila su:

* venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija) (pogledati dio 4.4),
* neutropenija 4. stepena (pogledati dio 4.4).

Zabilježena neželјena dejstva, koje su se pojavile češće prilikom primjene lenalidomida i deksametazona nego sa placebom i deksametazonom u udruženim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i MM-010) bila su: umor (43,9%), neutropenija (42,2%), konstipacija (40,5%), dijareja (38,5%), grčevi u mišićima (33,4%), anemija (31,4%), trombocitopenija (21,5%) i osip (21,2%).

*Mijelodisplastični sindromi*

Sveukupni bezbjednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima zasniva se na podacima za ukupno 286 pacijenata uklјučenih u jednu studiju faze II i jednu studiju faze III (pogledati dio 5.1). U fazi II svih 148 pacijenata bili su na terapiji lenalidomidom. Tokom dvostruko slijepe faze studije faze III, 69 pacijenata bilo je na terapiji lenalidomid 5 mg, 69 pacijenata bilo je na terapiji lenalidomid 10 mg, a 67 pacijenata primalo je placebo.

Većina neželјenih dejstava se javlјala tokom prvih 16 nedelјa terapije lenalidomidom. Ozbilјna neželјena dejstva uklјučuju:

* vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza, plućna embolija) (pogledati dio 4.4),
* neutropeniju 3. ili 4. stepena, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju 3. ili 4. stepena (pogledati dio 4.4).

Najčešće zabilježena neželјena dejstva, koja su se u studiji faze III češće pojavlјivala u grupama koje su primale lenalidomid u odnosu na kontrolnu grupu, bila su: neutropenija (76.8%), trombocitopenija (46.4%), dijareja (34,8%), konstipacija (19,6%), mučnina (19,6%), pruritus (25,4%), osip (18,1%), umor (18,1%) i spazam mišića (16,7%)

*Mantle ćelijski limfom*

Sveukupni bezbjednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom zasniva se na podacima od ukupno 254 pacijenta uklјučenih u randomizovano, kontrolisano ispitivanje MCL-002 faze II (pogledati dio 5.1). Osim toga, u tabeli 3 prikazane su i neželјena dejstva iz dodatne studije MCL-001.

Ozbilјna neželјena dejstva koja su u studiji MCL-002 češće zabilježena (sa razlikom od najmanje 2

procentna boda) u grupi liječenoj lenalidomidom u odnosu na kontrolnu grupu bila su:

* neutropenija (3,6%),
* plućna embolija (3,6%),
* dijareja (3,6%).

Najčešće zabilježena neželјena dejstva koja su se u studiji MCL-002 javlјale češće u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na kontrolnu grupu bila su: neutropenija (50,9%), anemija (28,7%), dijareja (22,8%), umor (21,0%), konstipacija (17,4%), pireksija (16,8%) i osip (uklјučujući alergijski dermatitis) (16,2%).

U studiji MCL-002 zabilježeno je sveukupno očigledno povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 nedelјa). Pacijenti sa velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, izloženi su većem riziku od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u grupi koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi. Unutar 52 nedelјe te brojke iznosile su 32/81 (39,5%) odnosno 6/28 (21%) (pogledati dio 5.1).

Tokom 1. ciklusa liječenja obustavlјena je terapija za 11/81 (14%) pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na 1/28 (4%) u kontrolnoj grupi. Glavni razlog za obustave liječenja kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom tokom 1. ciklusa u grupi liječenoj lenalidomidom bili su neželјeni događaji; 7/11 (64%). Veliko opterećenje tumorskom masom definisano je kao najmanje jedna lezija sa ≥5 cm u prečniku ili 3 lezije sa ≥3 cm u prečniku.

*Folikularni limfom*

Ukupni sigurnosni profil lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom kod pacijenata sa prethodno liječenim folikularnim limfomom zasnovan je na podacima iz randomizovane, kontrolisane studije NHL-007 faze 3 koja je sprovedena na 294 pacijenta. Pored toga, neželјena dejstva lijekova iz dodatne studije NHL-008 uklјučena su u tabelu 5.

Ozbilјne neželјena dejstva koja su najčešće primjećena (sa razlikom od najmanje 1 procentnog stepena) u studiji NHL-007 u grupi koja je dobijala lenalidomid/rituksimab u odnosu na grupu koja je dobijala placebo/rituksimab bila su:

* febrilna neutropenija (2,7%),
* plućna embolija (2,7%),
* pneumonija (2,7%).

U studiji NHL-007 neželјena dejstva zabilježena češće u grupi koja je dobijala lenalidomid/rituksimab u odnosu na grupu koja je dobijala placebo/rituksimab (sa najmanje 2% većom učestalošću između grupa), bila su neutropenija (58,2%), dijareja (30,8%), leukopenija (28,8%), zatvor (21,9%), kašalј (21,9%) i umor (21,9%).

Tabelarni prikaz neželјenih dejstava

Neželјena dejstva zabilježena kod pacijenata liječenih lenalidomidom navedene su u nastavku prema

klasifikaciji sistema organa i kategoriji učestalosti. U okviru svake kategorije učestalosti neželјena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbilјnosti. Učestalost se definiše kao: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma rijetko (< 1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

U donjim tabelama neželјena dejstva su navedena u okviru odgovarajuće kategorije prema najvećoj

učestalosti zabilježenoj u nekoj od glavnih kliničkih studija.

*Sažeti tabelarni prikaz neželјenih dejstava za monoterapiju kod multiplog mijeloma (MM)*

Sljedeća tabela izvedena je iz podataka prikuplјenih tokom studija u kojima su pacijenti sa

novodijagnostikovanim multiplim mijelomom i koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija liječeni terapijom održavanja lenalidomidom. Podaci nisu bili prilagođeni prema većoj dužini terapije u grupama koje su dobijale lenalidomid do progresije bolesti u odnosu na grupe koje su dobijale placebo u pivotalnim studijama multiplog mijeloma (pogledati dio 5.1).

**Tabela 1. Neželјena dejstva lijeka prijavlјena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih terapijom održavanja lenalidomidom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/ preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/ učestalost | Neželјena dejstva lijeka 3. do 4. stepena/ učestalost |
| Infekcije i infestacije | Veoma čestopneumonije◊,a, infekcija gornjeg respiratornog trakta, neutropenijska infekcija, bronhitis◊, influenca◊,gastroenteritis◊, sinuzitis, nazofaringitis, rinitisČestoinfekcija◊, infekcija urinarnog trakta◊,\*, infekcija donjeg respiratornog trakta, infekcija pluća◊ | Veoma čestopneumonije◊,a, neutropenijska infekcijaČestosepsa◊,b, bakterijemija, infekcija pluća◊, bakterijska infekcija donjeg respiratornog trakta, bronhitis◊, influenca◊, gastroenteritis◊,herpes zoster◊, infekcija◊ |
| Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uklјučujući ciste i polipe) | Čestomijelodisplastični sindrom◊,\* |  |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma često neutropenija^,◊, febrilna neutropenija^,◊, trombocitopenija^,◊, anemija, leukopenija◊, limfopenija | Veoma čestoneutropenija^,◊, febrilna neutropenija^,◊, trombocitopenija^,◊, anemija, leukopenija◊, limfopenijaČestopancitopenija◊ |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma čestohipokalemija | Čestohipokalemija, dehidratacija |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma čestoparestezijaČestoperiferna neuropatijac | ČestoGlavobolјa |
| Vaskularni poremećaji | Čestoplućna embolija◊,\* | Čestoduboka venska tromboza^,◊,d |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Veoma čestokašalјČestodispneja◊, rinoreja | Čestodispneja◊ |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma čestodijareja, konstipacija, abdominalni bol, mučninaČestopovraćanje, bol u gornjem abdomenu | Čestodijareja, povraćanje, mučnina |
| Hepatobilijarni poremećaji | Veoma čestoabnormalni testovi funkcije jetre | Čestoabnormalni testovi funkcije jetre |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma čestoosip, suvoća kože | Čestoosip, svrab |
| Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma čestospazam mišićaČestomijalgija, bol u mišićima i kostima |  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene | Veoma čestoumor, astenija, pireksija | Čestoumor, astenija |

◊ neželјena dejstva zabilježena u kliničkim ispitivanjima kao ozbilјna neželјena dejstva kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija

\* odnosi se samo na ozbilјna neželјena dejstva

^Pogledati dio 4.8 Opis odabranih neželјenih dejstava

a "pneumonije" je kombinovani pojam za neželјene događaje koji uklјučuje sljedeće preporučene pojmove: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Klebsiella, Legionella*, mikoplazmatska pneumonija, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj funkcije pluća, pneumonitis

b "sepsa" je kombinovani pojam za neželјene događaje koji uklјučuje sljedeće preporučene pojmove: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa

c "periferna neuropatija" je kombinovani pojam za neželјene događaje koji uklјučuje sljedeće preporučene pojmove: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija

d "duboka venska tromboza" je kombinovani pojam za neželјena dejstva koja uklјučuja sljedeće preporučene pojmove: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza

*Sažeti tabelarni prikaz neželјenih dejstava za kombinovanu terapiju kod multiplog mijeloma*

Sljedeća tabela izvedena je iz podataka prikuplјenih tokom studija u kojima je multipli mijelom liječen kombinovanom terapijom. Podaci pivotalnih studija multiplog mijeloma nisu bili prilagođeni prema većoj dužini terapije u grupama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti u odnosu na one koje su primale komparator (pogledati dio 5.1).

**Tabela 2. Neželјena dejstva lijeka prijavlјene u kliničkim studijama kod pacijenata sa multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomib i deksametazon, deksametazonom, ili sa melfalanom i prednizonom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/ preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/ učestalost | Neželјena dejstva lijeka 3. do 4. stepena/ učestalost |
| Infekcije i infestacije | Veoma čestopneumonija◊,◊◊, infekcija gornjeg respiratornog trakta◊, bakterijske, virusne i glјivične infekcije (uklјučujući oportunističke infekcije)◊, nazofaringitis, faringitis, bronhitis◊, rinitisČesto sepsa◊,◊◊ , infekcija pluća◊◊, infekcija urinarnog trakta◊◊, sinuzitis◊   | Čestopneumonija◊,◊◊, bakterijske, virusne i glјivične infekcije (uklјučujući oportunističke infekcije)◊, celulitis◊, sepsa◊, ◊◊ bronhitis◊, plućna infekcija◊◊, infekcija respiratornog trakta◊◊, infekcija urinarnog trakta◊◊, enterokolitis infekcija |
| Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uklјučujući ciste i polipe) | Povremenokarcinom bazalnih ćelija^,◊, kancer skvamoznih ćelija kože^,◊,\* | Čestoakutna mijeloidna leukemija◊, mijelodisplastični sindrom◊, karcinom skvamoznih ćelija kože^,◊,\*\*Povremenoakutna leukemija T- ćelija◊, karcinom bazalnih ćelija^,◊, sindrom lize tumora |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma čestoneutropenija^,◊,◊◊, trombocitopenija^,◊,◊◊, anemija◊, hemoragijski poremećaj^, leukopenije, limfopenijaČesto Febrilna neutropenija^,◊, pancitopenija◊Povremenohemoliza, autoimuna hemolitička anemija, hemolitička anemija | Veoma čestoneutropenija^,◊,◊◊, trombocitopenija^,◊,◊◊, anemija◊, leukopenije, limfopenija ČestoFebrilna neutropenija^,◊, pancitopenija◊, hemolitička anemijaPovremenohiperkoagulacija, koagulopatija |
| Poremećaji imunog sistema | Povremenopreosjetljivost^ |  |
| Endokrini poremećaji | Čestohipotireoidizam |  |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma čestohipokalemija◊,◊◊, hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcemija◊, hiponatremija◊ , dehidratacija◊◊, smanjen apetit◊◊, smanjena tjelesna masaČestohipomagnezemija, hiperurikemija, hiperkalcemija+ | ČestoHipokalemija◊,◊◊, hiperglikemija, hipokalcemija◊, dijabetes melitus◊, hipofosfatemija,hiponatrijemija◊, hiperurikemija, giht, dehidratacija◊◊ smanjen apetit◊◊, smanjena tjelesna masa |
| Psihijatrijski poremećaji | Veoma čestodepresija, insomnijaPovremenogubitak libida | Čestodepresija, insomnija |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma čestoperiferne neuropatije◊◊ , parestezija◊◊, vrtoglavica◊◊, tremor, disgeuzija, glavobolјaČestoataksija, poremećaj ravnoteže, sinkopa◊◊, neuralgija, disestezija | Veoma čestoperiferne neuropatije ◊◊Čestocerebrovaskularni događaj◊, vrtoglavica, sinkopa, neuralgijaPovremenointrakranijalno krvarenje^, tranzitorni ishemijski napad, cerebralna ishemija |
| Poremećaji oka | Veoma čestokatarakte, zamućen vidČestosmanjena oštrina vida | ČestokataraktaPovremenosljepilo |
| Poremećaji uha i labirinta | ČestoGluvoća (uklјučujući hipoakuziju), tinitus |  |
| Kardiološki poremećaji | Čestoatrijalna fibrilacija◊,◊◊, bradikardijaPovremenoaritmija, produženje QT intervala, atrijalni flater, ventrikularne ekstrasistole | Čestoinfarkt miokarda (uklјučujući akutni)^,◊, atrijalna fibrilacija◊,◊◊, kongestivna srčana insuficijencija◊, tahikardija, srčana insuficijencija◊,◊◊, ishemija miokarda◊ |
| Vaskularni poremećaji | Veoma čestovenski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^,◊,◊◊hipotenzija◊◊Čestohipertenzija, ekhimoza^ | Veoma čestovenski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^,◊,◊◊Čestovaskulitis, hipotenzija◊◊, hipertenzija Povremenoishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog venskog sinusa |
| Respiratorni, torakalni i medijstinalni poremećaji | Veoma čestodispneja◊,◊◊, epistaksa^, kašalјČestodisfonija | Čestorespiratorni distres◊, dispneja◊,◊◊pleuritički bol◊◊, hipoksija◊◊ |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma čestodijareja◊,◊◊, konstipacija◊, abdominalni bol◊◊, mučnina, povraćanje◊◊, dispepsija, suva usta, stomatitisČestogastrointestinalno krvarenje (uklјučujući rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje iz desni)^,◊◊, disfagijaPovremenokolitis, zapalјenje slijepog creva | Čestogastrointestinalne hemoragije^ ◊,◊◊, mala intestinalna opstrukcija◊◊, dijareja◊◊, konstipacija◊,abdominalni bol◊◊, mučnina, povraćanje◊◊ |
| Hepatobilijarni poremećaji | Veoma čestopovećanje vrijednosti alanin aminotransferaze, povećanje vrijednosti aspartat aminotransferazeČestohepatocelularno oštećenje◊◊, abnormalni testovi funkcije jetre◊, hiperbilirubinemijaPovremenoinsuficijencija jetre^ | Čestoholestaza◊, hepatotoksičnost, hepatocelularno oštećenje◊◊, povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze, abnormalni testovi funkcije jetre◊Povremenoinsuficijencija jetre^ |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma čestoosipi◊◊, pruritusČestourtikarija, hiperhidroza, suvoća kože, hiperpigmentacija kože, ekcem, eritemPovremenoOsip kože sa eozonofilijom i sistemskim simptomima◊◊, promjena boje kože, reakcije fotosenzitivnosti | Čestoosipi◊◊PovremenoOsip izazvan lijekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima◊◊ |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma čestoslabost mišića◊◊, spazam mišića, bol u kostima◊, bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uklјučujući bol u leđima◊,◊◊), bol u ekstremitetima, mijalgija, artralgija◊ Čestooticanje zglobova | Čestoslabost mišića◊◊, bol u kostima◊, bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uklјučujući bol u leđima◊,◊◊) Povremenooticanje zglobova |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Veoma čestoinsuficijencija bubrega (uklјučujući akutnu insuficijenciju)◊, ◊◊Čestohematurija^, retencija urina, urinarna inkontinencijaPovremenostečeni Fankonijev sindrom | Povremenonekroza bubrežnih tubula |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Čestoerektilna disfunkcija |  |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Veoma čestoumor◊,◊◊, edem (uklјučujući periferni edem), pireksija◊,◊◊, astenija, sindrom bolesti nalik gripu (uklјučujući pireksiju, kašalј, mijalgiju, mišićno-koštani bol, glavobolјu i rigor) Čestobol u grudima◊,◊◊, letargija | Veoma čestoumor◊,◊◊Čestoperiferni edem, pireksija◊,◊◊, astenija |
| Ispitivanja | Veoma čestopovećanje vrijednosti alkalne fosfataze u krviČestopovećana vrijednost C-reaktivnog proteina |  |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije | Čestopad, kontuzija^ |  |

◊◊ neželјena dejstva zabilježena kao ozbilјna u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa NDMM koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

^ pogledati dio 4.8 Opis odabranih neželјenih dejstava

◊ neželјena dejstva zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbilјne neželјena dejstva kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom ili sa melfalanom i prednizonom

+ odnosi se samo na ozbilјne neželјena dejstva

\* kancer skvamoznih ćelija kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa prethodno liječenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom

\*\* karcinom skvamoznih ćelija kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom

*Sažeti tabelarni prikaz neželјenih dejstava za monoterapiju*

Sljedeća tabela je izvedena iz podataka prikuplјenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi i mantle ćelijski limfom liječeni monoterapijom.

**Tabela 3. Neželјena dejstva lijeka prijavlјene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom#**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/ preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/učestalost | Neželјena dejstva lijeka 3. do 4. stepena/ učestalost |
| Infekcije i infestacije | Veoma čestobakterijske, virusne i glјivične infekcije (uklјučujući oportunističke infekcije)◊ | Veoma čestopneumonija◊Čestobakterijske, virusne i glјivične infekcije ( uklјučujući oportunističke infekcije)◊, bronhitis |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma čestotrombocitopenija^,◊, neutropenija^,◊, leukopenije | Veoma čestotrombocitopenija^,◊, neutropenija^,◊, leukopenijeČestoFebrilna neutropenija^,◊ |
| Endokrini poremećaji | Veoma čestohipotireoidizam |  |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma čestosmanjen apetitČestopreopterećenje gvožđem, smanjena tjelesna masa | Čestohiperglikemija◊, smanjen apetit |
| Psihijatrijski poremećaji |  | Čestopromjena raspoloženja◊,~ |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma čestovrtoglavica, glavobolјaČestoparestezija |  |
| Kardiološki poremećaji |  | ČestoAkutni infarkt miokarda^,◊, atrijalna fibrilacija◊, srčana insuficijencija◊ |
| Vaskularni poremećaji | Čestohipertenzija, hematom | Čestovenski tromboembolijski događaji, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^,◊ |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Veoma čestoepistaksa^ |  |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma čestodijareja◊, abdminalni bol (uklјučujući gornji dio abdomena), mučnina, povraćanje, konstipacijaČestosuvoća usta, dispepsija | Čestodijareja◊, mučnina, zubobolјa |
| Hepatobilijarni poremećaji | Čestoabnormalni testovi funkcije jetre | Čestoabnormalni testovi funkcije jetre |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma čestoosipi, suvoća kože, pruritus | Čestoosipi, pruritus |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma čestospazmi mišića, mišićno-koštani bol (uklјučujući bol u leđima◊ i bol u ekstremitetima), artralgija, mijalgija | Čestobol u leđima◊ |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | Čestoinsuficijencija bubrega◊ |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene | Veoma čestoumor, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripu (uklјučujući pireksiju, kašalј, faringitis, mijalgiju, mišićno-koštani bol, glavobolјa) | Čestopireksija |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije |  | Čestopad |

^ pogledati dio 4.8 Opis odabranih neželјenih dejstava

◊ neželјeni događaji prijavlјeni kao ozbilјna neželјena dejstva u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma

~ u studiji faze III mijelodisplastičnih sindroma, promjenjeno raspoloženje prijavlјeno je kao česta ozbilјna neželјena reakcija; nije prijavlјeno kao neželјeni događaj 3. ili 4. stepena.

Algoritam primjenjen da bi neželјena reakcija bila uklјučena u Sažetak karakteristika lijeka (SmPC): sve neželјene reakcije na lijek zabilježene prema algoritmu za ispitivanje faze III uklјučene su u EU SmPC. Za te neželјena dejstva na lijek sprovedena je dodatna provjera njihove učestalosti zabilježene prema algoritmu studija faze II, i ako je učestalost neželјenih dejstava u fazi II bila viša od one u fazi III, taj događaj je uklјučen u EU SmPC, a navedena učestalost odgovarala je onoj zabilježenoj u studiji faze II.

# algoritam primjenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

* U studiji faze III mijelodisplastičnih sindroma (dvostruko slijepa bezbednosna populacija, razlika između lenalidomida u dozi 5/10 mg i placeba u početnom režimu doziranja se javila kod najmanje 2 ispitanika)
* Svi neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod ≥5% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom dijelu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 2%
* Svi neželјeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizlaze od liječenja kod 1% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom dijelu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%
* Svi ozbilјni neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod 1% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%
* Studija faze II mijelodisplastičnih sindroma
* Svi neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod ≥5% ispitanika liječenih lenalidomidom
* Svi neželјeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizlaze od liječenja kod 1% ispitanika liječenih lenalidomidom
* Svi ozbilјni neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod 1% ispitanika liječenih lenalidomidom

**Tabela 4. Neželјena dejstva lijeka prijavlјena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom liječenih lenalidomidom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/ preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/ učestalost | Neželјena dejstva lijeka 3. do 4. stepena/ učestalost |
| Infekcije i infestacije | Veoma čestobakterijske, virusne i glјivične infekcije (uklјučujući oportunističke infekcije)◊, nazofaringitis, pneumonija◊Čestosinuzitis | Čestobakterijske, virusne i glјivične infekcije (uklјučujući oportunističke infekcije)◊, pneumonija◊ |
| Neoplazme- benigne, maligne, neodređene (uklјučujući ciste i polipe) | Čestoreakcija razbuktavanja tumora | Čestoreakcija razbuktavanja tumora, kancer skvamoznih ćelija kože^,◊, karcinom bazalnih ćelija^,◊ |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma čestotrombocitopenija^, neutropenija^,◊, leukopenije◊, anemija◊Čestofebrilna neutropenija^,◊ | Veoma čestotrombocitopenija^, neutropenija^,◊, anemija◊Čestofebrilna neutropenija^,◊, leukopenije◊ |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma čestosmanjen apetit, smanjena tjelesna masa, hipokalemijaČestodehidratacija◊ | Čestodehidratacija◊, hiponatremija, hipokalemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Čestoinsomnija |  |
| Poremećaji nervnog sistema | Često disgeuzija, glavobolјa, periferna neuropatija | Često periferna senzorna neuropatija, letargija |
| Poremećaji uha i labirinta | Često vrtoglavica |  |
| Kardiološki poremećaji |  | Čestoinfarkt miokarda (uklјučujući akutni)^,◊, srčana insuficijencija |
| Vaskularni poremećaji | Čestohipotenzija◊ | Čestoduboka venska tromboza◊, plućna embolija^,◊, hipotenzija◊ |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Veoma čestodispneja◊ | Čestodispneja◊ |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma čestodijareja◊, mučnina◊, povraćanje◊, konstipacijaČesto abdominalni bol◊ | Čestodijareja◊, abdominalni bol◊, konstipacija |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma čestoosipi (uklјučujući alergijski dermatitis), pruritusČestonoćna znojenja, suvoća kože | Često osipi |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma čestospazmi mišića, bol u leđimaČestoartralgija, bol u ekstremitetima, slabost mišića◊ | Često bol u leđima, slabost mišića◊, artralgija, bol u ekstremitetima |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | Često insuficijencija bubrega◊ |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Veoma često umor, astenija◊, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripu(uklјučujući pireksiju◊, kašalј)Čestojeza | Često pireksija◊, astenija◊, umor |

^ pogledati dio 4.8 Opis odabranih neželјenih dejstava

◊ prijavlјeni neželјeni događaji opisani kao ozbilјni u kliničkim ispitivanjima mantle ćelijskog limfomaAlgoritam primjenjen kod mantle ćelijskog limfoma:

* Kontrolisana studija mantle ćelijskog limfoma faze II
* Svi neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod ≥5% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 2%
* Svi neželјeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizlaze od liječenja kod ≥1% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom dijelu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 1,0%
* Svi ozbilјni neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod ≥1% ispitanika u grupi liječenoj lenalidomidom za koje je razlika u srazmernom dijelu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 1,0%
* Studija mantle ćelijskog limfoma faze II na jednoj grupi
* Svi neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja kod ≥5% ispitanika
* Svi neželјeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizlaze od liječenja prijavlјeni kod 2 ili više ispitanika
* Svi ozbilјni neželјeni događaji koji proizlaze od liječenja prijavlјeni kod 2 ili više ispitanika

*Sažeti tabelarni prikaz za kombinovanu terapiju kod folikularnog limfoma*

Sljedeća tabela izvedena je iz podataka dobijenih tokom studija (NHL-007 i NHL-008) o upotrebi lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom kod pacijenata sa folikularnim limfomom.

**Tabela 5. Neželјena dejstva na lijek prijavlјene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa folikularnim limfomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/ preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/ učestalost | Neželјena dejstva na lijek 3. do 4. stepena/ učestalost |
| Infekcije i infestacije | Veoma čestoinfekcije gornjih delova respiratornog traktaČestopneumonija◊, grip, bronhitis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta | Čestopneumonija◊, sepsa◊, plućna infekcija, bronhitis, gastroenteritis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, celulitis◊ |
| Neoplazme- benigne, maligne, neodređene (uklјučujući ciste i polipe) | Veoma čestoRazbuktavanje tumora^Često Kancer skvamoznih ćelija kože◊,^,+ | ČestoKancer bazalnih ćelija^,◊ |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma čestoneutropenija^,◊, anemija◊, trombocitopenija^, leukopenija\*\* limfopenija\*\*\* | Veoma čestoneutropenija^,◊Čestoanemija◊, trombocitopenija^, febrilna neutropenija◊, pancitopenija,leukopenija\*\*, limfopenija\*\*\* |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma čestosmanjen apetit, hipokalemijaČestohipofosfatemija, dehidratacija | Čestodehidratacija, hiperkalcemija◊, hipokalemija, hipofosfatemija,hiperurikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Čestodepresija, insomnija |  |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma čestoglavobolјa, vrtoglavicaČestoperiferna senzorna neuropatija, disgeuzija | Čestosinkopa |
| Kardiološki poremećaji | Povremenoaritmija◊ |  |
| Vaskularni poremećaji | ČestoHipotenzija | Čestoplućna embolija^,◊, hipotenzija |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Veoma čestodispneja◊, kašalј, Čestoorofaringealni bol, disfonija | Čestodispneja◊ |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma čestoabdominalni bol◊, dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje, dispepsijaČestoBol u gornjem delu abdomena, stomatitis, suva usta | Čestoabdominani bol◊, dijareja, konstipacija, stomatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma čestoosip\*, pruritusČestosuva koža, noćno znojenje, eritem | Često osip\*, pruritus |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma čestomišićni spazmi, bol u leđima, artralgijaČestobol u ekstremitetima, mišićna slabost, bol u mišićima i kostima, mijalgija, bol u vratu | Čestomišićna slabost, bol u vratu |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema |  | Čestoakutna bubrežna insuficijencija◊ |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene | Veoma čestopireksija, umor, astenija, periferni edemČestomalaksalost, jeza | Čestoumor, astenija |
| Ispitivanja | Veoma čestopovećanje vrijednosti alanin aminotransferazeČestosmanjenje tjelesne mase, povećanje vrijednosti bilirubina u krvi |  |

^ pogledati dio 4.8 opis odabranih neželјenih dejstava

Algoritam koji se primenjuje na folikularni limfom:

Kontrolisana studija- faza 3:

o NHL-007 neželјena dejstva- svi urgentni neželјeni događaji koji proizlaze od terapija kod ≥ 5.0% pacijenata iz grupe lenalidomib/rituksimab i najmanje 2.0% veća učestalost (%) u grupi na lenalidomidu u odnosu na kontrolnu grupu - (bezbjednosna populacija)

o NHL-007 neželјena dejstva stepena 3/4- sve 3. i 4. stepena urgentni neželјeni događaji koji proizlaze od terapija kod najmanje 1.0% pacijenata u grupi lenalidomid/rituksimab i najmanje 1.0% veća učestalost u grupi na lenalidomidu u odnosu na kontrolnu grupu - (bezbjednosna populacija)

o NHL-007 ozbilјna neželјena dejstva- svi ozbilјni urgentni neželјeni događaji koji proizlaze od terapija kod najmanje 1.0% pacijenata u grupi lenalidomid/rituksimab i najmanje 1.0% veća učestalost u grupi na lenalidomid/rituksimab u odnosu na kontrolnu grupu - (bezbjednosna populacija).

Jedna grupa sa folikularnim limfomom- studija faze 3:

o NHL-008 neželјena dejstva- svi urgentni neželјeni događaji koji prizlaze od terapije kod ≥ 5.0% pacijenata

o NHL-008 neželјena dejstva stepena 3/4- sve 3/4 stepena urgentni neželјeni događaji koji proizlaze od terapija zabilježeni kod ≥ 1.0% pacijenata

o NHL-008 ozbilјna neželјena dejstva- svi ozbilјne urgentni neželјeni događaji koji proizlaze od terapije zabilježeni kod ≥ 1.0% pacijenata

◊ neželјeni događaji zabilježeni kao ozbilјni u kliničkom ispitivanju folikularnog limfoma

+ odnosi se samo na ozbilјna neželјena dejstva lijeka

\* osip uklјučujući PT osip i makulopapularni osip

\*\* leukopenija uklјučujući PT leukopeniju i smanjenje broja bijelih krvnih ćelija

\*\*\* limfopenija uklјučujući PT limfopeniju i smanjen broj limfocita

*Sažeti tabelarni prikaz neželјenih dejstava tokom postmarketinškog perioda*

Osim prethodno navedenih neželјenih dejstava zabilježenih u klјučnim kliničkim studijama, sljedeća tabela izvedena je iz podataka prikuplјenih tokom postmarketinškog perioda.

**Tabela 6. Neželјena dejstva lijeka prijavlјene tokom postmarketinškog perioda kod pacijenata liječenih lenalidomidom**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Klasa sistema organa/preporučeni termin | Sve neželјena dejstva/učestalost | Neželјena dejstva lijeka 3. do 4. stepena/učestalost |
| Infekcije i infestacije | Nepoznato virusne infekcije, uklјučujući reaktivaciju virusa herpes zoster i hepatitis B virusa | Nepoznato virusne infekcije, uklјučujući reaktivaciju virusa herpes zoster i hepatitis B virusa |
| Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uklјučujući ciste i polipe) |  | Rijetko Sindrom lize tumora |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Nepoznato stečena hemofilija |  |
| Poremećaji imunog sistema | Rijetkoanafilaktička reakcija^Nepoznatoodbacivanje transplantiranog organa | Rijetkoanafilaktička reakcija^ |
| Endokrini poremećaji | Često Hipertireoidizam |  |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | PovremenoPlućna hipertenzija | RijetkoPlućna hipertenzijaNepoznatointersticijalni pneumonitis |
| Gastrointestinalni poremećaji |  | Nepoznato pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uklјučujući perforacije divertikula, tankog i debelog creva)^ |
| Hepatobilijarni poremećaji | Nepoznato akutna insuficijencija jetre^, toksični hepatitis^, citolitički hepatitis^, holestatski hepatitis^, mešoviti citolitički/holestatski hepatitis^ | Nepoznatoakutna insuficijencija jetre^, toksični hepatitis^ |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |  | PovremenoangioedemRijetkoStevens-Johnson-ov sindrom^, toksična epidermalna nekroliza^Nepoznato leukocitoklastični vaskulitis, reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima^ |

^ pogledati dio 4.8 Opis odabranih neželјenih dejstava

Opis odabranih neželјenih dejstava

*Teratogenost*

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena aktivna supstanca kod lјudi, koja uzrokuje teške urođene anomalije koje ugrožavaju život. Lenalidomid je kod majmuna izazivao malformacije slične onima koje su opisane sa talidomidom (pogledati dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeno dejstvo lenalidomida na lјude.

*Neutropenija i trombocitopenija*

* Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Terapija održavanja lenalidomidom nakon autologne transplantacije matičnih ćelija povezana je sa većom učestalošću neutropenije 4. stepena u poređenju sa terapijom održavanja placebom (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u studiji IFM 2005-02). Neutropenija kao urgentni neželјeni događaj nastao tokom liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 i 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005- 02. Febrilna neutropenija 4. stepena zabilježena je sa sličnom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom o odnosu na grupe na terapiji održavanja placebom u obje studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u studiji IFM 2005-02).

Terapija održavanja lenalidomidom nakon autologne transplantacije matičnih ćelija povezana je sa većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stepena u odnosu na terapiju održavanja placebom (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u studiji IFM 2005-02).

* Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju ulove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji bortezomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stepena zabilježena je u RVd grupi u nižem stepenu nego u Rd kontrolnoj grupi (2,7% prema 5,9%) u studiji SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stepena zabilježena je sa sličnom učestalošću u RVd grupi u odnosu na Rd kontrolnu grupu (0,0% prema 0,4%).

Trombocitopenija 3. i 4. stepena zabilježena je u RVd grupi u većem stepenu nego u Rd kontrolnoj grupi (17,2% prema 9,4 %).

* Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju ulove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa nižom učestalošću neutropenije 4. stepena (8,5% za Rd i Rd18, u odnosu na MPT (15%). Febrilna neutropenija 4. stepena zabilježena je rijetko (0,6% u Rd i Rd18 u odnosu na 0,7% za MPT).

Kombinacija lenalidomida sa niskom dozom deksametazona kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa nižom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stepena (8,1% u Rd i Rd18) u poređenju sa MPT (11%).

* Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim

multiplim mijelomom povezana je sa većom učestalošću neutropenije 4. stepena (34,1% za MPR+R/MPR+p) u odnosu na MPp+p (7,8%). Zabilježena je veća učestalost febrilne neutropenije 4. stepena (1,7% za MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% za MPp+p).

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim

multiplim mijelomom povezana je sa većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stepena (40,4% u

MPR+R/MPR+p) u poređenju sa MPp+p (13,7%).

* Multipli mijelom: pacijenti koji su podvrgnuti najmanje jednoj prethodnoj terapiji

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa višom incidencom neutropenije 4. stepena (5,1% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/ deksametazonom u odnosu na 0,6% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena zabilježene su rijetko (0,6% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/ deksametazonom u odnosu na 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa višom incidencom neutropenije 3. i 4. stepena (9,9%, odnosno 1,4% kod pacijenata liječenih lenalidomidom/deksametazonom u odnosu na 2,3% i 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

* Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromima

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima, lenalidomid je povezan sa višom incidencom

neutropenije 3. ili 4. stepena (74,6% kod pacijenata liječenih lenalidomidom u odnosu na 14,9% pacijenata koji su primali placebo u studiji faze III). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stepena zabilježene su kod 2,2% pacijenata liječenih lenalidomidom u odnosu na 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo.

Lenalidomid je povezan sa višom incidencom trombocitopenije 3. ili 4. stepena (37% kod pacijenata liječenih lenalidomidom u odnosu na 1,5% pacijenata koji su primali placebo u studiji faze III).

* Pacijenti sa mantle ćelijskim limfomom

Liječenje lenalidomidom kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom povezano je sa višom incidencom neutropenije 3. ili 4. stepena (43,7% kod pacijenata liječenih lenalidomidom u odnosu na 33,7% pacijenata u kontrolnoj grupi u studiji faze II). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stepena zabilježene su kod 6,0% pacijenata liječenih lenalidomidom u odnosu na 2,4% pacijenata u kontrolnoj grupi.

* Pacijenti sa folikularnim limfomom

Kombinacija lenalidomida sa rituksimabom kod folikularnog limfoma povezana je sa većom stopom neutropenije stepena 3 ili stepena 4 (50,7% kod pacijenata liječenih kombinacijom lenalidomid/rituksimab u odnosu na 12,2% pacijenata liječenih placebo/rituksimab). Sve neutropenije stepena 3 ili 4 bile su reverzibilne nakon prekida terapije, smanjenja doze i/ili uz potpornu terapiju faktorima rasta. Pored toga, febrilna neutropenija je primjećena rijetko (2,7% kod pacijenata liječenih kombinacijom lenalidomid/rituksimab u odnosu na 0,7% kod pacijenata koji su liječeni placebo/rituksimabom).

Lenalidomid u kombinaciji sa rituksimabom takođe je povezan sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 ili 4 (1,4% kod pacijenata liječenih kombinacijom lenalidomid/rituksimabom u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab).

*Venska tromboembolija*

Povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije povezan je sa primjenom kombinacije lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, a u manjoj meri kod pacijenata liječenih lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom ili monoterapijom lenalidomidom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i mantle ćelijskim limfomom (pogledati dio 4.5).

Istovremena primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza duboke venske tromboze može takođe povećati trombotički rizik kod tih pacijenata.

*Infarkt miokarda*

Infarkt miokarda prijavlјen je kod pacijenata koji su primali lenalidomid, posebno kod onih sa poznatim faktorima rizika.

*Hemoragijski poremećaji*

Hemoragijski poremećaji navedeni su kod nekoliko klasa sistema organa: poremećaji krvi i limfnog sistema; poremećaji nervnog sistema (intrakranijalno krvarenje); respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (epistaksa); gastrointestinalni poremećaji (krvarenje iz desni, krvarenje iz hemoroida, rektalno krvarenje); poremećaji bubrega i urinarnog sistema (hematurija); povrede, trovanja i proceduralne komplikacije (kontuzija) i vaskularni poremećaji (ekhimoze).

*Alergijske reakcije teške reakcije na koži*

Prilikom upotrebe lenalidomida prijavlјeni su slučajevi alergijske reakcije koji uklјučuju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške reakcije na koži kao što su SJS, TEN, DRESS. U literaturi je zabilježena moguća unakrsna reakcija između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa anamnezom teškog osipa koji je povezan sa terapijom talidomidom ne treba da primaju lenalidomid (pogledati dio 4.4).

*Druge primarne maligne bolesti*

U kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih pacijenata sa mijelomom koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u odnosu na kontrolne grupe, uglavnom obuhvataju kancer bazalnih ili skvamoznih ćelija kože.

*Akutna mijeloidna leukemija*

- Multipli mijelom

Slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML) zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanih multiplih mijeloma kod pacijenata koji primaju lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i autologne transplantacije matičnih ćelija (pogledati dio 4.4). Ovo povećanje nije zabilježeno u kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, u odnosu na talidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindromi

Početne varijable koje uklјučuju kompleksnu citogenetiku i mutacije TP53 povezane su za napredovanje bolesti kod pacijenata sa AML koji su zavisni od transfuzija i imaju prisutnu abnormalnu deleciju 5q (pogledati dio 4.4). Procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od progresije bolesti u AML iznosio je 13,8% kod pacijenata sa izolovanom abnormalnom delecijom 5q u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću i 38,6% kod pacijenata sa kompleksnim kariotipom.

U jednoj post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima procijenjena 2-godišnja stopa progresije bolesti u AML iznosila je 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 (p=0,0038). Kod pacijenata sa pozitivnim nalazom IHC-p53, niža stopa progresije bolesti u AML zabilježena je među pacijentima kod kojih je postignut odgovor nezavisno od transfuzije (11,1%) u odnosu na one kod kojih odgovor nije postignut (34,8%).

*Poremećaji funkcije jetre*

Tokom postmarketinškog perioda, prijavlјena su sljedeća neželјena dejstva (učestalost nepoznata): akutna insuficijencija jetre i holestaza (obje sa mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mešoviti citolitički/holestatski hepatitis.

*Rabdomioliza*

Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize, neki od njih javili su se kada je lenalidomid primjenjivan sa statinom.

*Poremećaji funkcije štitne žlijezde*

Prijavlјeni su slučajevi hipotireoidizma i hipertireoidizma (pogledati dio 4.4 Poremećaji funkcije štitne žlijezde).

*Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora*

U studiji MCL-002, reakcija razbuktavanja tumora javila se kod približno 10% pacijenata liječenih

lenalidomidom u odnosu na 0% pacijenata u kontrolnoj grupi. Većina događaja nastala je u 1. ciklusu, svi su procijenjeni kao događaji povezani sa terapijom, a većina njih je bila 1. ili 2. stepena. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati kod pacijenata sa visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za mantle ćelijski limfom (MIPI) u trenutku postavlјanja dijagnoze ili sa velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija čiji je najduži prečnik ≥7 cm) na početku. U studiji MCL-002, sindrom lize tumora zabilježen je kod po jednog pacijenata iz obje liječene grupe. U dodatnoj studiji MCL-001, reakciju razbuktavanja tumora imalo je približno 10% ispitanika; svi zabilježeni slučajevi bili su 1. ili 2. stepena težine i za sve je procijenjeno da su povezani sa terapijom. Većina događaja dogodila se u 1. ciklusu liječenja. U studiji MCL001 nisu zabilježeni slučajevi sindroma lize tumora (pogledati dio 4.4).

U studiji NHL-007, reakcija razbuktavanja tumora zabilježena je kod 19/146 (13,0%) pacijenata u grupi lenalidomid/rituksimab prema 1/148 (0,7%) kod pacijenata u grupi placebo/rituksimab. Veći dio reakcija razbuktavanja tumora (18 od 19) zabilježenih u grupi lenalidomid/rituksimab dogodila se tokom prva dva ciklusa liječenja. Jedan pacijent sa FL u grupi lenalidomid/rituksimab doživeo je reakciju razbuktavanja tumora 3. stepena u odnosu na jednog pacijenta u grupi koja je primala placebo/rituksimab. U studiji NHL-008, 7/177 (4,0%) pacijenata sa FL doživelo je reakciju razbuktavanja tumora; (3 izvještajtaja su bila stepena 1, a 4 izvještajtaja stepena ozbilјnosti 2); dok se 1 izvještajtaj smatrao ozbilјnim. U studiji NHL-007, sindrom lize tumora se pojavio kod 2 pacijenta sa FL (1,4%) u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab i nijednom pacijentu sa FL u grupi placebo/rituksimab; nijedan pacijent nije imao 3. ili 4. stepen. Sindrom lize tumora se pojavio kod 1 pacijenta sa FL (0,6%) u studiji NHL-008. Ovaj pojedinačni događaj identifikovan je kao ozbilјna neželјena reakcija 3. stepena. U studiji NHL-007 nijedan pacijent nije morao da prekine terapiju lenalidomidom/rituksimabom zbog reakcije razbuktavanja tumora ili sindroma lize tumora.

*Gastrointestinalni poremećaji*

Tokom terapije lenalidomidom prijavlјene su gastrointestinalne perforacije. Gastrointestinalne perforacije mogu dovesti do septičkih komplikacija i mogu biti povezane sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elijektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

Ne postoji posebno iskustvo u zbrinjavanju pacijenata u slučaju predoziranja lenalidomidom, iako su u studijama raspona doza neki pacijenti bili izloženi dozama do 150 mg, a u studijama pojedinačne doze neki pacijenti bili su izloženi dozama do 400 mg. Glavna toksičnost koja je ograničavala dozu u tim studijama bila je u osnovi hematološka. U slučaju predoziranja, savjetuje se suportivna terapija.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamski podaci**

Farmakoterapijska grupa: Ostali imunosupresivi

ATC šifra:L04AX04

Mehanizam dejstva

Lenalidomid se direktno vezuje za cereblon, komponentu kulin-RING E3 enzimskog kompleksa ubikvitin ligaze koja uklјučuje protein 1 (DDB1) koji se vezuje za oštećeno mesto dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1). U hematopoetskim ćelijama lenalidomid vezivanjem za cereblon vezuje proteine supstrate Ailos i Ikaros faktore transkripcije limfocita, što dovodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, što rezultira direktnim citotoksičnim i imunomodulatornim efektima.

Tačnije, lenalidomid inhibira proliferaciju i povećava apoptozu određenih hematopoetskih tumorskih ćelija (uklјučujući tumorske plazma ćelije multiplog mijeloma, tumorske ćelije folikularnog limfoma i one sa delecijama hromozoma 5), pojačava imunitet posredovan T ćelijama i ćelijama prirodnih ubica (engl. *Natural Killer (NK)*), i povećava broj NK ćelija, T ćelija i NK T ćelija. Kod mijelodisplastičnog sindroma sa delecijom (5q), lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećavajući apoptozu ćelija sa delecijom (5q).

Kombinacija lenalidomida i rituksimaba povećava ćelijsku toksičnost zavisnu od antitela (ADCC) i direktnu apoptozu tumora u ćelijama folikularnog limfoma.

Mehanizam dejstva lenalidomida takođe uklјučuje dodatna dejstva kao što su antiangiogena i

proeritropoetska svojstva. Lenalidomid inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih ćelija i stvaranja mikro krvnih sudova, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina putem CD34 + hematopoetskih matičnih ćelija i inhibira stvaranje pro-inflamatornih citokina (npr. TNF-α i IL-6) od strane monocita.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Bezbjednost i efikasnost lenalidomida je procijenjena u šest studija faze III kod novodijagnostikovanog multiplog mijeloma, u dve studije faze III kod relapsa refraktornog multiplog mijeloma, jednom ispitivanju faze III i jednom ispitivanju faze II kod mijelodisplastičnog sindroma, i jednom ispitivanju faze III i jednom ispitivanju faze IIIb kod iNHL-a, kao što je opisano u nastavku teksta.

*Novodijagnostikovani multipli mijelom*

* Terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (ASCT)

Efikasnost i bezbjednost terapije održavanja lenalidomidom procijenjene su u dvije multicentrične randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije faze 3 na dve paralelne grupe pacijenata: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

*CALGB 100104*

Pacijenti između 18 i 70 godina starosti sa aktivnim MM kojima je potreban tretman i bez prethodne progresije nakon inicijalne terapije su bili prikladni.

Pacijenti su bili randomizovani 1:1 unutar 90-100 dana nakon ASCT da primaju ili terapiju održavanja lenalidomidom ili placebo. Doza održavanja je bila 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana ponavlјanih 28- dnevnih ciklusa (povećana do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca u odsustvu dozno-ograničavajuće toksičnosti), a terapija je nastavlјena sve do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u studiji bilo je preživlјavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival, PFS*) od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, u zavisnosti od toga šta se prije dogodilo; studija nije omogućila ishod ukupnog preživlјavanja. Ukupno je randomizovano 460 pacijenata: 231 pacijent u grupu koja je primala lenalidomid i 229 pacijenata u grupu koja je primala placebo. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću bili su uravnoteženi između obje grupe.

Studija više nije bila slijepa nakon preporuke komisije za praćenje podataka (engl. *Data monitoring committee*) nakon prevazilaženja praga za prethodno planiranu privremenu analizu preživlјavanja bez progresije bolesti. Nakon što studija nije više bila slijepa, pacijentima u grupi sa placebom je bilo dozvolјeno da pređu na lenalidomid prije progresije bolesti.

Rezultati preživlјavanja bez progresije bolesti, nakon što studija više nije bila slijepa, prateći prethodno planiranu privremenu analizu, koristeći prekid (engl. *cut-off*) od 17. decembra 2009. (15,5 mjeseci praćenja), pokazali su 62%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist lenalidomida (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Medijana ukupnog preživlјavanja bez progresije bolesti bila je 33,9 mjeseci (95% CI NE, NE) u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na 19,0 mjeseci (95% CI 16,2; 25,6) u grupi koja je primala placebo.

Korist u smislu preživlјavanja bez progresije bolesti zabilježena je u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom i u podgrupi pacijenata koji nisu postigli potpuni odgovor.

Rezultati studije, koristeći prekid od 1. februara 2016., prikazani su u Tabeli 7.

**Tabela 7: Sažeti prikaz ukupnih podataka efikasnosti**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lenalidomid(N = 231) | Placebo(N = 229) |
| **PFS prema procjeni ispitivača** |  |  |
| Medijanaa vremena PFS, mjeseci (95% CI)b | **56.9** (41.9, 71.7) | **29,4** (20.7, 35.5) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd | **0.61** (0.48, 0.76); <0.001 |
| **PFS2e** |  |  |
| Medijanaa vremena PFS2, mjeseci (95% CI)b | **80.2** (63.3, 101.8) | **52.8** (41.3, 64.0) |
| HR [95% CI]c ; p-vrijednostd | **0.61** (0.48, 0.78); <0.001 |
| **Ukupno preživlјavanje** |  |  |
| Medijanaa vremena OS, mjeseci (95% CI)b | **111.0** (101.8, NE) | **84.2** (71.0, 102.7) |
| Stopa preživlјavanja tokom 8 godina, % (SE) | 60.9 (3.78) | 44.6 (3.98) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd | **0.61** (0.46, 0.81); <0.001 |
| **Praćenje** |  |  |
| Medijanaf (min, max), mjeseci: svi preživjeli pacijenti | **81.9** (0.0, 119.8) | **81.0** (4.1, 119.5) |

CI= interval pouzdanosti; HR= odnos rizika (*hazard ratio*); max = maksimum; min = minimum; NE = nije procjenjivo; OS = ukupno preživlјavanje; PFS = preživlјavanje bez progresije bolesti;

a Medijana se zasniva na Kaplan-Meier procjeni

b 95% interval pouzdanosti oko medijane

c Na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda kojim se upoređuju funkcije hazarda povezane sa indikovanim terapijskim grupama

d p-vrijednost zasniva se na nestratifikovanom log-rank testu Kaplan-Meier krive razlika između indikovanih terapijskih grupa

e Eksploratorni ishod (PFS2). Lenalidomid, koji su primili ispitanici iz placebo grupe koji su prešli u grupu koja je dobijala lenalidomid pre progresije bolesti, nakon što studija više nije bila slijepa, nije se smatrao terapijom druge linije

f Medijana praćenje poslije autologne transplantacije matičnih ćelija kod svih preživjelih ispitanika

**Podaci zaklјučeni**: 17. decembra 2009. i 01. februara 2016.

*IFM 2005-02*

Pacijenti mlađi od 65 godina u vrijeme postavlјanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija i koji su postigli najmanje stabilan odgovor na bolest u vrijeme hematološkog oporavka bili su prikladni za studiju. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 u grupe u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 28. dana 28-dnevnog ciklusa sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca u odsustvu dozno-ograničavajuće toksičnosti), poslije 2 ciklusa konsolidacije lenalidomidom (25 mg na dan, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa).

Liječenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja ishoda je bio PFS, definisano kao vrijeme od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, u zavisnosti od toga šta se prije dogodilo; studija nije omogućila ishod ukupnog preživlјavanja. Ukupno je randomizovano 614 pacijenata: 307 pacijenata u grupu koja je primala lenalidomid i 307 pacijenata u placebo grupu.

Studija više nije bila slijepa nakon preporuke komisije za praćenje podataka (engl. *Data monitoring committee*) nakon prevazilaženja praga za prethodno planiranu privremenu analizu preživlјavanja bez progresije bolesti. Nakon što studija više nije bila slijepa, pacijenti iz placebo grupe nisu prešli u grupu koja je dobijala lenalidomid prije progresije bolesti. Grupa koja je primala lenalidomid prekinula je ispitivanje, kao proaktivna mjera bezbjednosti, nakon što je zapažen disbalans vezan za druge primarne maligne bolesti (pogledati dio 4.4).

Rezultati PFS nakon što studija više nije bila slijepa, prateći prethodno planiranu privremenu analizu, koristeći prekid od 7. jula 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 mjeseci) pokazali su smanjeni rizik od progresije bolesti ili smrti od 48% u korist lenalidomida (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p <0,001). Medijana ukupnog PFS bila je 40,1 mjeseci (95% CI 35,7; 42,4) u grupi koja je dobijala lenalidomid u odnosu na 22,8 mjeseci (95% CI 20,7; 27,4) u placebo grupi.

Korist u smislu preživlјavanja bez progresije bolesti bila je manja u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom nego u grupi pacijenata koji nisu postigli potpuni odgovor.

Ažurirani PFS, koristeći prekid od 1. februara 2016. (96,7 mjeseci praćenja) i dalјe pokazuje prednost PFS: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Medijana ukupnog PFS bila je 44,4 mjeseca (39,6; 52,0) u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na 23,8 mjeseci (95% CI 21,2; 27,3) u placebo grupi. Za PFS2, zabilježen HR bio je 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; p = 0,026) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog PFS2-a bila je 69,9 mjeseci (95% CI 58,1; 80,0) u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na 58,4 mjeseca (95% CI 51,1; 65,0) u placebo grupi. Za OS, zabilježen HR bio je 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog vremena preživlјavanja bila je 105,9 mjeseci (95% CI 88,8; NE) u grupi koja je dobijala lenalidomid u odnosu na 88,1 mjeseci (95% CI 80,7; 108,4) u placebo grupi.

*Primjena lenalidomida u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija*

U ispitivanju SWOG S0777 procjenjivao se dodatak bortezomiba osnovnom lenalidomidu i deksametazonu kao početno liječenje, nakon čega je slijedila kontinuirana primjena Rd sve do progresije bolesti, kod pacijenata sa prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ili nisu ispunjavali uslove za transplantaciju ili su ispunjavali uslove za transplantaciju, ali nisu planirani za skoru transplantaciju matičnih ćelija.

Pacijenti u grupi liječenoj lenalidomidom, bortezomibom i deksametazonom (RVd) primali su lenalidomid 25 mg/dan oralno od 1. do 14. dana, bortezomib 1,3 mg/m2 tjelesne površine intravenski 1, 4, 8. i 11. dana i deksametazon 20 mg/dan oralno 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana u ponavlјanim 21-dnevnim ciklusima do osam 21-dnevnih ciklusa (24 nedelјe). Pacijenti u grupi liječenoj lenalidomidom i deksametazonom (Rd) primali su lenalidomid 25 mg/dan oralno od 1. do 21. dana i deksametazon 40 mg/dan oralno 1, 8, 15. i 22. dan u ponavlјanih 28-dnevnih ciklusa do šest 28-dnevnih ciklusa (24 nedelјe). Pacijenti iz obje grupe nastavili su da uzimaju Rd: lenalidomid 25 mg/dan oralno od 1. do 21. dana i deksametazon 40 mg/dan oralno 1, 8, 15. i 22. dan u ponavlјanih 28-dnevnih ciklusa. Liječenje je trebalo da se nastavi do napredovanja bolesti.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u ovom ispitivanju bilo je preživlјavanje bez progresije bolesti (PFS). Od ukupno 523 pacijenta uklјučenih u ispitivanje, 263 pacijenata bilo je randomizovano na RVd, a 260 pacijenata na Rd. Početni demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću prije studije bile su dobro uravnotežene između obje grupe.

Prema procjeni IRAC (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), rezultati PFS-a za vrijeme primarne analize, koristeći prekid od 5. novembra 2015. (praćenje 50,6 mjeseci), pokazali su smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti od 24%, što je bilo u prilog RVd-a (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). U grupi RVd medijana ukupnog PFS bila je 42,5 mjeseci (95 % CI 34,0; 54,8) u odnosu na 29,9 mjeseci (95% CI 25,6; 38,2) u grupi Rd. Korist je uočena bez obzira na adekvatnost pacijenata za transplantaciju matičnih ćelija.

Rezultati ispitivanja, koristeći prekid od 1. decembra 2016, pri čemu je medijana vremena praćenja svih preživjelih pacijenata bila 69,0 mjeseci, prikazani su u Tabeli 8. Korist u prilog RVd uočena je bez obzira na adekvatnost pacijenata za transplantaciju matičnih ćelija.

**Tabela 8: Sažeti prikaz ukupnih podataka efikasnosti**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Početno liječenje** |
| **RVd****(3-nedelјni ciklus x** **8) (N = 263)** | **Rd****(4-nedelјni ciklus x** **6) (N = 260)** |
| **PFS prema procjeni IRAC (mjeseci)** |
| Medijana vremenaa PFS , mjeseci (95% CI)b | **41.7** (33.1, 51.5) | **29.7** (24.2, 37.8) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd | **0.76** (0.62, 0.94); 0.010 |
| **Ukupno preživlјavanje (mjeseci)** |
| Medijanaa vremena OS, mjeseci (95% CI)b Medtimemonths (95% CI)b | **89.**1 (76.1, NE) | **67.2** (58.4, 90.8) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd | **0.72** (0.56, 0.94); 0.013 |
| **Odgovor – n (%)** |
| Ukupni odgovor: CR, VGPR, ili PR | 199 (75.7) | 170 (65.4) |
| ≥ VGPR | 153 (58.2) | 83 (31.9) |
| **Praćenje (mjeseci)** |
| Medijanae (min, max): svi pacijenti | 61.6 (0.2, 99.4) | 59.4 (0.4, 99.1) |

CI= interval pouzdanosti; HR= odnos rizika (*hazard ratio*); max = maksimum; min = minimum; NE = nije procjenjivo; OS = ukupno preživlјavanje; PFS = preživlјavanje bez progresije bolesti;

a medijana se zasniva na Kaplan-Meier procjeni

b dvostran 95% interval pouzdanosti oko medijane

c na osnovu nestratifikovanog Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda kojim se upoređuju funkcije hazarda povezane sa terapijskim grupama (RVd : Rd)

d p-vrijednost zasniva se na nestratifikovanom log-rank testu

e medijana praćenje presmetano od datuma randomizacije

Podaci zaklјučeni: 01. decembra 2016.

Ažurirani rezultati za ukupno preživlјavanje (OS), koristeći prekid 01 maja 2018. (medijana praćenja preživjelih ispitanika 84,2 mjeseca), nastavlјaju pokazivati prednost za OS što govori u prilog RVd-a: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Procenat živih ispitanika poslije 7 godina bio je 54,7% u grupi RVd prema 44,7% u grupi Rd.

*Primjena lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija*

Bezbjednost i efikasnost lenalidomida procijenjene su u jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III (MM-020) na 3 grupe pacijenata uzrasta od najmanje 65 godina ili stariji, a ako su bili mlađi od 65 godina, nisu bili kandidati za transplantaciju matičnih ćelija jer su je odbili ili im transplantacija matičnih ćelija nije bila dostupna zbog troškova ili iz drugih razloga. U studiji (MM-020) poređeni su lenalidomid i deksametazon (Rd) davani tokom 2 perioda različitog trajanja (tj. do progresije bolesti [grupa Rd] ili do osamnaest 28-dnevnih ciklusa [72 nedelјe, grupa Rd18]) u odnosu na terapiju melfalanom, prednizonom i talidomidom (MPT) davanim u najviše dvanaest 42-dnevnih ciklusa (72 nedelјe). Pacijenti su bili randomizovani (1:1:1) u 1 od 3 terapijske grupe. Prilikom randomizacije, pacijenti su bili stratifikovani prema starosti (≤ 75 prema > 75 godina), stadijumu bolesti (ISS stadijum I i II u odnosu na stadijum III) i zemlјi.

Pacijenti u grupama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana 28- dnevnih ciklusa prema planu studije. Deksametazon 40 mg bio je doziran jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Početna doza i režim za Rd i Rd18 bili su prilagođeni prema starosti i funkciji bubrega (pogledati dio 4.2). Pacijenti starosti > 75 godina primali su deksametazon u dozi od 20 mg jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Tokom studije, svi pacijenti primili su profilaktičku antikoagulantnu terapiju (heparin niske molekularne mase, varfarin, heparin, nisku dozu acetilsalicilne kiseline).

U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživlјavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival, PFS*). U studiju je bilo uklјučeno ukupno 1623 pacijenata, od kojih je 535 pacijenata randomizovano na Rd, 541 pacijent bio je randomizovan na Rd18, a 547 pacijenata bilo je randomizovano na MPT. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću prije studije bili su dobro ujednačeni u sve 3 grupe. Generalno, ispitanici uklјučeni u studiju su imali uznapredovali stadijum bolesti: od ukupne populacije u studiji 41% imao je ISS stadijum III, 9% imalo je tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina [CLcr] < 30 ml/min). Medijana starosti u 3 grupe iznosila je 73 godine.

U Tabeli 9 prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživlјavanje (OS) koristeći prekid od 3. Marta 2014, dobijeni u obnovlјenoj analizi u kojoj je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike bila 45,5 mjeseci.

**Tabela 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Rd****(N = 535)** | **Rd18****(N = 541)** | **MPT****(N = 547)** |
| **PFS prema procjeni istitivača**− **(mjeseci)** |  |  |  |
| Medijanaa vremena PFS, mjeseci (95% CI)b | 26.0 (20.7, 29.7) | 21.0 (19.7, 22.4) | 21.9 (19.8, 23.9) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd |  |  |  |
| Rd prema MPT | 0.69 (0.59, 0.80); <0.001 |
| Rd prema Rd18 | 0.71 (0.61, 0.83); <0.001 |
| Rd18 prema MPT | 0.99 (0.86, 1.14); 0.866 |
| **PFS2e** − **(mjeseci)** |  |  |  |
| Medijanaa vremena PFS2, mjeseci (95% CI)b | 42.9 (38.1, 47.4) | 40.0 (36.2, 44.2) | 35.0 (30.4, 37.8) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd |  |  |  |
| Rd prema MPT | 0.74 (0.63, 0.86); <0.001 |
| Rd prema Rd18 | 0.92 (0.78, 1.08); 0.316 |
| Rd18 prema MPT | 0.80 (0.69, 0.93); 0.004 |
| **Ukupno preživlјavanje (mjeseci)** |  |  |  |
| Medijanaa vremana OS, mjeseci (95% CI)b | 58.9 (56.0, NE) | 56.7 (50.1, NE) | 48.5 (44.2, 52.0) |
| HR [95% CI]c; p-vrijednostd |  |  |  |
| Rd prema MPT | 0.75 (0.62, 0.90); 0.002 |
| Rd prema Rd18 | 0.91 (0.75, 1.09); 0.305 |
| Rd18 prema MPT | 0.83 (0.69, 0.99); 0.034 |
| Praćenje (mjeseci) |  |  |  |
| Medijanaf (min, max): svi pacijenti | 40.8 (0.0, 65.9) | 40.1 (0.4, 65.7) | 38.7 (0.0, 64.2) |
| **Odgovor mijeloma**g **n (%)** |  |  |  |
| CR | 81 (15.1) | 77 (14.2) | 51 (9.3) |
| VGPR | 152 (28.4) | 154 (28.5) | 103 (18.8) |
| PR | 169 (31.6) | 166 (30.7) | 187 (34.2) |
| Ukupan odgovor: CR, VGPR, ili PR | 402 (75.1) | 397 (73.4) | 341 (62.3) |
| **Trajanje odgovora** − **(mjeseci)**h |  |  |  |
| Medijanaa (95% CI)b | 35.0 (27.9, 43.4) | 22.1 (20.3, 24.0) | 22.3 (20.2, 24.9) |

AMT = terapija protiv mijeloma (engl. *antimyeloma therapy*); CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*); CR= potpuni odgovor (engl. *Complete response*); d = niska doza deksametazona (engl. *Low-dose dexamethasone*); HR =odnos rizika (engl*. hazard ratio*);

IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nezavisna komisija za stručnu procenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; max= maksimum; min = minimum; NE = nije procjenjivo (engl*. not estimable*); OS =ukupno preživlјavanje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživlјavanje bez progresije bolesti (engl. *progressio-free survival*); PR = djelimičan odgovor (engl*. partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentovane progresije bolesti; Rd18 = Rd davan >18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T =talidomid; VGPR = veoma dobar djelimičan odgovor (engl. *very good partial response*);

a medijana se zasniva na Kaplan-Meier-ovoj procjeni

b 95% interval pouzdanosti oko medijane

c na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda kojim se upoređuju funkcije hazarda povezane sa indikovanim terapijskim grupama

d p-vrijednost zasniva se na nestratifikovanom log-rang testu Kaplan-Meier krive razlika između indikovanih terapijskih grupa

e eksploratorna krajnja tačka (PFS2)

f medijana je univarijantna statistička mjera bez prilagođavanja za cenzuru

g najbolјa procjena odgovora tokom faze liječenja u studiji (za definicije svake kategorije odgovora, datum zaklјučenja podataka bio je 24. maj 2013)

h podaci zaklјučeni 24. maja 2013.

*Lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom nakon čega slijedi terapija održavanja kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju*

Bezbjednost i efikasnost lenalidomida procijenjena je u jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji faze III (MM-015) kod 3 grupe pacijenata uzrasta od 65 godina ili starijih, koji su imali vrijednost kreatinina u serumu < 2,5 mg/dl. U studiji je poređena terapija lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (MPR), sa terapijom održavanja lenalidomidom ili bez nje do progresije bolesti, u odnosu na terapiju melfalanom i prednizonom tokom najviše 9 ciklusa. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1:1 u jednu od 3 terapijske grupe. Pacijenti su prilikom randomizacije bili stratifikovani prema starosti (≤ 75 prema > 75 godina) i stadijumu bolesti (ISS; stadijumi I i II prema stadijumu III).

Ova studija je ispitivala primjenu kombinovane terapije MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralno od 1. do 4. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju; prednizon 2 mg/kg oralno od 1. do 4. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju; i lenalidomid 10 mg na dan, oralno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju) kao indukcione terapije, do 9 ciklusa. Pacijenti koji su završili 9 ciklusa ili nisu mogli da završe 9 ciklusa zbog nepodnošlјivosti, nastavili su sa terapijom održavanja počevši sa lenalidomidom 10 mg oralno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavlјaju do progresije bolesti.

U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživlјavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival, PFS*). U studiju je bilo uklјučeno ukupno 459 pacijenata, od kojih je 152 pacijenta bilo randomizovano na MPR+R, 153 pacijenta bilo je randomizovano na MPR+p, a 154 pacijenata bilo je randomizovano na MPp+p. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću prije studija bile su dobro uravnotežene u sve 3 grupe; posebno, približno 50% pacijenata uklјučenih u svaku grupu imalo je sljedeće karakteristike: ISS stadijum III i vrijednost klirensa kreatinina < 60 ml/min. Medijana starosti bila je 71 godina u grupama MPR+R i MPR+p i 72 godine u grupi MPp+p.

U Tabeli 10 prikazani su podaci studija u kojima su se analizirali podaci za PFS, PFS2 i OS koristeći prekid do aprila 2013. gde je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike iznosila 62,4 mjeseca.

**Tabela 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **MPR+R (N = 152)** | **MPR+p****(N = 153)** | **MPp +p****(N = 154)** |
| **PFS prema procjeni ispitivača**− **(mjeseci)** |  |
| Medijanaa vremena PFS, mjeseci (95% CI) | 27.4 (21.3, 35.0) | 14.3 (13.2, 15.7) | 13.1 (12.0, 14.8) |
| HR [95% CI]; p-vrijednost |  |
| MPR+R prema MPp+p | 0.37 (0.27, 0.50); <0.001 |
| MPR+R prema MPR+p | 0.47 (0.35, 0.65); <0.001 |
| MPR+p prema MPp +p | 0.78 (0.60, 1.01); 0.059 |
| **PFS2** − **(mjeseci)**¤ |  |
| Medijanaa vremena PFS2, mjeseci (95% CI) | 39.7 (29.2, 48.4) | 27.8 (23.1, 33.1) | 28.8 (24.3, 33.8) |
| HR [95% CI]; p-vrijednost |  |
| MPR+R prema MPp+p | 0.70 (0.54, 0.92); 0.009 |
| MPR+R prema MPR+p | 0.77 (0.59, 1.02); 0.065 |
| MPR+p prema MPp +p | 0.92 (0.71, 1.19); 0.051 |
| **Ukupno preživlјavanje (mjeseci)** |  |
| Medijanaa vremena OS time, mjeseci (95% CI) | 55.9 (49.1, 67.5) | 51.9 (43.1, 60.6) | 53.9 (47.3, 64.2) |
| HR [95% CI]; p-vrijednost |  |
| MPR+R prema MPp+p | 0.95 (0.70, 1.29); 0.736 |
| MPR+R prema MPR+p | 0.88 (0.65, 1.20); 0.43 |
| MPR+p prema MPp +p | 1.07 (0.79, 1.45); 0.67 |
| Praćenje (mjeseci) |  |
| Medijana (min, max): svi pacijenti | 48.4 (0.8, 73.8) | 46.3 (0.5, 71.9) | 50.4 (0.5, 73.3) |
| **Odgovor mijeloma prema procjeni****ispitivača n (%)** |  |
| CR | 30 (19.7) | 17 (11.1) | 9 (5.8) |
| PR | 90 (59.2) | 99 ( 64.7) | 75 (48.7) |
| Stabilna bolest (SD) | 24 (15.8) | 31 (20.3) | 63 (40.9) |
| Odgovor se ne može procijeniti (NE) | 8 (5.3) | 4 (2.6) | 7 (4.5) |
| **Trajanje odgovora** **(CR+PR) prema procjeni istitivača**− **(mjeseci)** |  |  |  |
| Medijanaa (95% CI) | 26.5 (19.4, 35.8) | 12.4 (11.2, 13.9) | 12.0 (9.4, 14.5) |

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = odnos rizika; M = melfalan; NE = nije procjenjivo; OS =ukupno preživlјavanje; p = placebo; P = prednizon; PD = progresivna bolest (engl. *progressive disease*); PR = djelimičan odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest

(engl. *stable disease*); VGPR = veoma dobar djelimičan odgovor

a medijana se zasniva na Kaplan-Meier procjeni

¤ PFS2 (eksploratorni ishod) definisana je za sve pacijente (ITT) kao vrijeme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti kod svih randomizovanih pacijenata.

*Dodatne pomoćne studije novodijagnostikovanog multiplog mijeloma*

Jedna otvorena, randomizovana, multicentrična studija faze III (ECOG E4A03) sprovedena je kod 445 pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom; 222 pacijenta bila su randomizovana u grupu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona, a 223 pacijenta su randomizovana u grupu koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona. Pacijenti randomizovani u grupu lenalidomid/standardna doza deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan od 1. do 4, 9. do 12 i od 17. do 20. dana svakih 28 dana u prva četiri ciklusa. Pacijenti randomizovani u grupu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i nisku dozu deksametazona - 40 mg 1, 8, 15. i 22. dana svakih 28 dana. U grupi lenalidomid/niska doza deksametazona, 20 pacijenata (9,1%) imalo je bar jedan prekid doze u odnosu na 65 pacijenata (29,3%) u grupi lenalidomid/standardna doza deksametazona.

U post-hoc analizi, uočena je niža smrtnost u grupi koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona od 6,8% (15/220) u odnosu na grupu koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona od 19,3% (43/223) u populaciji pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom, sa medijanom praćenja od 72,3 nedelјe.

Međutim, pri dužem praćenju, uočeno je da razlika u ukupnom preživlјavanju u korist lenalidomida/niske doze deksametazona pokazuje tendenciju smanjenja.

*Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju*

Efikasnost i bezbjednost lenalidomida procijenjene su u dvije multicentrične, randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije faze III na paralelnim grupama (MM-009 i MM-010) liječenim lenalidomidom i deksametazonom u odnosu na primjenu samog deksametazona kod prethodno liječenih pacijenata sa multiplim mijelomom. Od 353 pacijenata u studijama MM-009 i MM-010 koji su primali lenalidomid/deksametazon, 45,6% bilo je starosti 65 godina ili više. Od 704 pacijenta koji su procijenjeni u studiji MM-009 i MM-010, 44,6% bilo je starosti 65 godina ili više.

U obje studije, pacijenti liječeni lenalidomidom/deksametazonom (len/deks) uzimali su 25 mg lenalidomida oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana i odgovarajuću kapsulu placeba jednom dnevno od 22. do 28. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu. Pacijenti koji su primali placebo/deksametazon (placebo/deks) uzimali su jednu kapsulu placeba od 1. do 28. dana u svakom 28- dnevnom ciklusu. Tokom prva 4 ciklusa terapije pacijenti u obje terapijske grupe uzimali su 40 mg deksametazona oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Nakon prva 4 ciklusa terapije, doza deksametazona smanjena je na 40 mg oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana svakog 28-dnevnog terapijskog ciklusa. U obje studije liječenje je trebalo nastaviti do progresije bolesti. U obje studije bila su dopuštena prilagođavanja doze na osnovu kliničkog i laboratorijskog nalaza.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u obje studije bilo je vrijeme do progresije bolesti. Ukupno 353 pacijenta su bila procijenjena u studiji MM-009; 177 u grupi koja je primala len/deks i 176 u grupi koja je primala placebo/deks i ukupno 351 pacijent u studiji MM-010; 176 u grupi koja je primala len/deks i 175 u grupi koja je primala placebo/deks.

U obje studije, početne demografske i karakteristike povezane sa bolešću bile su uporedive između grupa koje su primale len/deks i placebo/deks. Obje populacije pacijenata imale su prosečnu starost 63 godine sa uporedivim odnosom muškaraca i žena. ECOG funkcionalni status bio je uporediv između obje grupe kao i broj i vrsta prethodnih terapija.

Prethodno planirane privremene analize za obje studije pokazale su da je kombinacija len/deks statistički značajno superiornija (p < 0,00001) u odnosu na sam deksametazon za primarni parametar praćenja efikasnosti, vrijeme do progresije bolesti (medijana vremena praćenja u trajanju od 98 nedelјa). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno više nego u grupi koja je primala placebo/deks za obje studije.

Rezultati ovih analiza sledstveno su doveli do otkrivanja šifre u obje studije (studije više nisu bile slijepe), kako bi se omogućilo da grupa koja je primala placebo/deks bude liječena kombinacijom len/deks.

Produženo praćenje analize efikasnosti sprovedeno je sa medijanom praćenja od 130,7 nedelјa. Tabela 11 daje sažetak rezultata analiza praćenja efikasnosti - objedinjene studije MM-009 i MM-010.

U ovoj objedinjenoj produženoj analizi praćenja, medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 60,1 nedelјu (95% CI: 44,3; 73,1) kod pacijenata liječenih kombinacijom len/deks (N = 353) u odnosu na 20,1 nedelјu (95% CI: 17,7; 20,3) kod pacijenata liječenih placebom/deks (N = 351). Medijana preživlјavanja bez progresije bolesti iznosila je 48,1 nedelјu (95% CI: 36,4; 62,1) kod pacijenata liječenih kombinacijom len/deks u odnosu na 20,0 nedelјa (95% CI: 16,1; 20,1) kod pacijenata liječenih placebom/deks. Medijana trajanja liječenja iznosila je 44,0 nedelјe (min: 0,1, max: 254,9) za len/deks i 23,1 nedelјe (min: 0,3, max: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora (CR), djelimičnog odgovora (PR) i ukupnog odgovora (CR+PR) u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno više u odnosu na grupi koja je primala placebo/deks u obje studije. Medijana ukupnog preživlјavanja u produženim analizama praćenja objedinjenih studija iznosila je 164,3 nedelјe (95% CI: 145,1; 192,6) kod pacijenata liječenih kombinacijom len/deks u odnosu na 136,4 nedelјe (95% CI: 113,1; 161,7) kod pacijenata liječenih placebom/deks. Uprkos činjenici da je od 351 pacijenata koji su bili randomizovani u grupu koja je primala placebo/deks, 170 je primalo lenalidomid nakon progresije bolesti ili nakon što studija više nije bila slijepa, objedinjene analize ukupnog preživlјavanja pokazale su statistički značajnu prednost preživlјavanja za len/deks u odnosu na grupu koja je primala placebo/deks (HR = 0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

**Tabela 11. Sažetak rezultata analize efikasnosti na datum završetka produženog praćenja – objedinjenih studija MM-009 i MM-010 (podaci zaklјučani 23. jul 2008. odnosno 2. mart 2008.)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ishod** | **len/deks****(N=353)** | **placebo/deks(N=351)** |  |
| **Vrijeme do događaja** |  |  | **HR [95% CI], p-vrijednost**a |
| Vrijeme do progresije bolestiMedijana [95% CI], nedelјe | 60.1 [44.3,73.1] | 20.1 [17.7, 20.3] | 0.350 [0.287, 0.426], p < 0.001 |
| Preživlјavanje bez progresije bolestiMedijana [95% CI], nedelјe | 48.1[36.4, 62.1] | 20.0 [16.1, 20.1] | 0.393 [0.326, 0.473], p < 0.001 |
| Ukupno preživlјavanjeMedijana [95% CI], nedelјeJednogodišnja ukupna stopa preživlјavanja | 164.3 [145.1,192.6]82% | 136.4 [113.1, 161.7]75% | 0.833 [0.687, 1.009], p = 0.045 |
| **Stopa odgovora** |  |  | **Odnos vjerovatnoće [95% CI], p-vrijednost**b |
| Ukupni odgovor [n, %]Potpuni odgovor [n, %] | 212 (60.1)58 (16.4) | 75 (21.4)11 (3.1) | 5.53 [3.97, 7.71], p < 0.0016.08 [3.13, 11.80], p < 0.001 |

a dvostrani log-rank test koji upoređuje krive preživlјavanja između terapijskih grupa

b dvostrani chi-square test sa korigovanim kontinuitetom

*Mijelodisplastični sindrom*

Efikasnost i bezbjednost lenalidomida je procijenjena kod pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzija, zbog mijelodisplastičnog sindroma niskog ili srednjeg-1 rizika, povezanog sa citogenetskom abnormalnošću – delecijom 5q, sa ili bez dodatnih citogenetskih abnormalnosti, u dvije glavne studije: studija faze III, multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolisana, sa tri grupe, od dve doze lenalidomida (10 mg i 5 mg) datog oralno u poređenju sa placebom (MDS-004); i studija faze II, multicentrična, otvorena, sa jednom grupom koja je dobijala lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Rezultati dati ispod predstavlјaju populaciju za koju je namenjeno liječenje (engl. *intent-to-treat population, ITT*), koja je proučavana u MDS-003 i MDS-004; rezultati sub-populacije sa izolovanom abnormalnošću delecijom 5q su dati odvojeno.

U MDS-004 studiji, u kojoj je 205 pacijenata podjednako randomizovano da primaju lenalidomid 10 mg, 5 mg ili placebo, analiza primarne efikasnosti sastojala se od poređenja stope odgovora (nezavisnost od transfuzija) za grupe sa 10 mg i 5 mg lenalidomida u odnosu na placebo grupu (duplo slijepa faza od 16. do 52. nedelјe i otvorena faza do ukupnih 156 nedelјa). Terapija je obustavlјena pacijentima kod kojih nije bilo znakova bar minimalnog eritroidnog odgovora nakon 16 nedelјa. Pacijenti kod kojih je bilo znakova bar minimalnog eritroidnog odgovora mogli su da nastave terapiju do eritroidnog relapsa, progresije bolesti ili neprihvatlјive toksičnosti. Pacijenti koji su na početku dobijali placebo ili 5 mg lenalidomida i koji nisu postigli bar minimalni eritroidni odgovor nakon 16 nedelјa terapije, smjeli su da zamjene placebo sa 5 mg lenalidomida ili da nastave liječenje većom dozom lenalidomida (5 mg do 10 mg).

U MDS-003 studiji, u kojoj je 148 pacijenata dobijalo lenalidomid u dozi od 10 mg, analiza primarne efikasnosti sastojala se od procijene efikasnosti terapije lenalidomidom u postizanju hematopoetskog pobolјšanja kod ispitanika sa mijelodisplastičnim sindromom niskog ili srednjeg-1 rizika.

**Tabela 12: Sažetak rezultata efikasnosti –studije MDS-004 (dvostruko slijepa faza) i MDS-003, populacija za koju je namenjeno liječenje**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **MDS-004****N = 205** | **MDS-003****N = 148** |
| **10 mg†****N = 69** | **5 mg††****N = 69** | **Placebo\* N = 67** | **10 mg****N = 148** |
| Nezavisnost od transfuzije(≥ 182 dana)# | 38 (55.1%) | 24 (34.8%) | 4 (6.0%) | 86 (58.1%) |
| Nezavisnost od transfuzije(≥ 56 dana)# | 42 (60.9%) | 33 (47.8%) | 5 (7.5%) | 97 (65.5%) |
| Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije (nedelјe) | 4.6 | 4.1 | 0.3 | 4.1 |
| Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije (nedelјe) | NR∞ | NR | NR | 114.4 |
| Medijana povećanja vrijednosti Hgb, g/dl | 6.4 | 5.3 | 2.6 | 5.6 |

† ispitanici liječeni sa 10 mg lenalidomida tokom 21 dana u 28-dnevnim ciklusima

†† ispitanici liječeni sa 5 mg lenalidomida tokom 28 dana u 28-dnevnom ciklusu

\* većina pacijenata koji su bili na placebu su prekinuli dvostruko slijepu terapiju usljed izostajanja efikasnosti nakon 16 nedelјa terapije pre ulaska u otvorenu fazu

# povezano sa povećanjem vrijednosti Hgb od ≥ 1g/dl

∞ nije dostignuto (tj. medijana nije dostignuta)

U MDS-004 je, primarni parametar praćenja, nezavisnost od transfuzije (> 182 dana) dostigao značajno veći dio pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su dobijali 10 mg lenalidomida, u odnosu na one koji su dobijali placebo (55,1% prema 6,0%). Od 47 pacijenata sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću delecijom 5q koji su liječeni sa 10 mg lenalidomida, 27 pacijenata (57,4%) su postigli nezavisnost od transfuzije crvenih krvnih zrnaca.

Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije u grupi koja je dobijala 10 mg lenalidomida je bila 4,6 nedelјa. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije nije dostignuta ni u jednoj grupi, ali treba da bude duža od 2 godine za ispitanike koji su liječeni lenalidomidom. Medijana povećanja vrijednosti hemoglobina (Hgb) sa početnog nivoa je bila 6,4 g/dl, za grupu koja je dobijala 10 mg lenalidomida.

Dodatni krajni ishodi ove studije su bili citogenetski odgovor (u grupi koja je dobijala 10 mg lenalidomida su primjećeni veći ili manji citogenetski odgovori kod 30,0%, odnosno 24% ispitanika), procena kvaliteta života povezanog sa zdravlјem (engl. *Health Related Quality of Life - HRQoL*) i progresija u akutnu mijeloidnu leukemiju.

Rezultati citogenetskog odgovora i HRQoL su bili u skladu sa primarnim parametrom praćenja ishoda i u korist liječenja lenalidomidom u odnosu na placebo.

U MDS-003, nezavisnost od transfuzije (> 182 dana) je dostigao veliki dio pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su dobijali 10 mg lenalidomida (58,1%). Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije je bila 4,1 nedelјa. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije je bila 114,4 nedelјe. Medijana povećanja vrijednosti hemoglobina (Hgb) je bila 5,6 g/dl. Veći ili manji citogenetski odgovori su primjećeni kod 40,9%, odnosno 30,7% ispitanika.

Veliki dio pacijenata uklјučenih u MDS-003 (72,9%) i MDS-004 (52,7%) je prethodno primio stimulatore eritropoeze.

*Folikularni limfom*

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Efikasnost i bezbjednost primjene lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom, u poređenju sa kombinacijom rituksimab plus placebo, procijenjene su kod pacijenata sa relapsnim/refraktornim iNHL-om uklјučujući folikularni limfom, u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom kontrolisanom ispitivanju faze III (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Ukupno 358 pacijenata starosti od najmanje 18 godina sa histološki dokazanim limfomom marginalne zone ili folikularnim limfomom 1, 2. ili 3.a stepena (CD20+ na osnovu protočne citometrije ili histohemijske procijene) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa bilo je randomizovano u odnosu 1:1. Ispitanici su prethodno primili najmanje jednu sistemsku hemoterapiju, imunoterapiju ili hemo-imunoterapiju.

Lenalidomid je primjenjivan oralno u dozi od 20 mg jednom dnevno tokom prvih 21 dana u ponavlјajućim 28-dnevnim ciklusima, 12 ciklusa ili do neprihvatlјive toksičnosti. Rituksimab u dozi od 375 mg/m2 primjenjivan je svake nedelјe u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dana) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Svi proračuni doza rituksimaba zasnivali su se na tjelesnoj površini pacijenta i stvarnoj težini pacijenta.

Obje liječene grupe imale su slične početne demografske podatke i karakteristike povezane sa bolešću.

Primarni cilј ispitivanja bio je uporediti efikasnost kombinacije lenalidomida i rituksimaba sa kombinacijom rituksimab plus placebo kod ispitanika sa relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom 1, 2. ili 3.a stepena ili limfomom marginalne zone.

Određivanje efikasnosti zasnivalo se na PFS kao primarnom parametru ishoda, prema procjeni IRC i na osnovu kriterijuma Međunarodne radne grupe (IWG) iz 2007. godine, ali bez pozitronske emisione tomografije (PET).

Sekundarni cilјevi ispitivanja bili su uporediti bezbjednost primjene lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom u odnosu na primjenu rituksimaba plus placebo. Dalјi sekundarni cilјevi bili su uporediti efikasnost kombinacije rituksimab plus lenalidomid naspram rituksimaba plus placebo koristeći ostale parametre efikasnosti: stopa ukupnog odgovora (ORR), stopa potpunog odgovora (CR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response, DoR*) prema kriterijima IWG iz 2007. godine bez PET i ukupnog preživlјavanja (OS).

Rezultati za ukupnu populaciju, uklјučujući folikularni limfom i limfom marginalne zone, pokazali su da pri medijani praćenja od 28,3 mjeseca ispitivanje je dostiglo PFS kao primarni parametar ishoda sa odnosom rizika (hazarda) (HR) (interval pouzdanosti [CI] od 95%) od 0,45 (0,33; 0,61), p-vrijednost < 0,0001. Rezultati efikasnosti u populaciji sa folikularnim limfomom prikazani su u Tabeli 13.

**Tabela 13. Sažeti prikaz efikasnosti rezultata ispitivanja CC-5013 NHL007 za folikularni limfom**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Folikularni limfom(N = 295) |
|  | Lenalidomid i Rituksimab(N = 147) | Placebo i Rituksimab(N = 148) |
| **Preživlјavanje bez progresije bolesti (PFS) (EMA- pravila cenzurisanja)** |
| Medijana PFSa (95% CI) (mjeseci) | 39.4 (25.1, NE) | 13.8 (11.2, 16.0) |
| HR [95% CI] | 0.40 (0.29, 0.55)b |
| p-vrijednost | < 0.0001c |
| **Objektivni odgovord (CR +PR), n (%)**(IRC, 2007 IWGRC)95 % CI**f** | 118 (80.3) (72.9, 86.4) | 82 (55.4) (47.0, 63.6) |
| **Potpuni odgovord, n (%)**(IRC, 2007IWGRC)95 % CI**f** | 51 (34.7) (27.0, 43.0) | 29 (19.6) (13.5, 26.9) |
| **Trajanje odgovorad (medijana) (mjeseci)**95% CIa | 36.6 (24.9, NE) | 15.5 (11.2, 25.0) |
| **Ukupno preživlјavanjed,e (OS)** |
| Stopa OS u 2. godini% | 139 (94.8) (89.5, 97.5) | 127 (85.8) (78.5, 90.7) |
| HR [95% CI] | 0.45 (0.22, 0.92)b |
| **Praćenje** |  |  |
| Medijana trajanja praćenja (min, max) (mjeseci) | 29.2 (0.5, 50.9) | 27.9 (0.6, 50.9) |

a medijana se zasniva na Kaplan-Meier procjeni

b odnos rizika i njegov interval pouzdanosti procijenjeni na osnovu nestratifikovanog Cox-ovog modela proporcionalnosti hazarda

c p-vrijednost zasniva se na log-rang testu

d sekundarne i istraživačke krajnje tačke nisu α- kontrolisane vrijednosti

e pri medijani praćenja od 28,6 mjeseci bilo je 11 smrtnih slučajeva u grupi R2 i 24 u kontrolnoj grupi

 f tačan interval pouzdanosti za binomnu distribuciju

*Folikularni limfom kod pacijenata koji ne reaguju na terapiju rituksimabom*

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Ukupno 232 ispitanika starosti od najmanje 18 godina sa histološki dokazanim folikularnim limfomom (1, 2, 3.a stepena ili limfomom marginalne zone) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa bilo je uklјučeno u period početnog liječenja od 12 ciklusa kombinacije lenalidomid plus rituksimab. Ispitanici koji su do kraja perioda indukcione terapije postigli CR/CRu, PR ili SD bili su randomizovani za uklјučivanje u period terapije održavanja. Svi uklјučeni ispitanici morali su prethodno da budu liječeni najmanje jednom sistemskom terapijom protiv limfoma. Za razliku od ispitivanja NHL-007, ispitivanje NHL-008 uklјučilo je pacijente koji nisu reagovali na terapiju rituksimabom (bez odgovora ili relaps u roku od 6 mjeseci nakon terapije rituksimabom ili one koji su bili dvostruko refraktorni na rituksimab i hemoterapiju).

Za vrijeme perioda indukcione terapije, ispitanici su primali 20 mg lenalidomida od 1. do 21. dana u ponavlјanim 28-dnevnim ciklusima do 12 ciklusa ili do neprihvatlјive toksičnosti ili povlačenja pristanka ili progresije bolesti. Dozu rituksimaba od 375 mg/m2 ispitanici su primali svake nedelјe u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dana) i 1. dana svakog drugog 28-dnevnog ciklusa (u 3, 5, 7, 9. i 11. ciklusu) do 12 ciklusa terapije. Svi proračuni doza rituksimaba zasnivali su se na tjelesnoj površini pacijenta i stvarnoj težini pacijenta.

Prikazani podaci zasnovani su na privremenoj analizi koja je usmjerena na period indukcionog liječenja jedne grupe. Određivanje efikasnosti zasnivalo se na stopi ukupnog odgovora (ORR), pri čemu je primarni parametar ishoda bila najbolјi postignut odgovor prema modifikovanim kriterijima za odgovor Međunarodne radne grupe iz 1999. godine (engl. *International Working Group Response Criteria (IWGRC)*). Sekundarni cilј bio je procijeniti druge parametre efikasnosti kao što je trajanje odgovora (DoR).

**Tabela 14. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti (period indukcionog liječenja), ispitivanje CC-5013-NHL-008**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Svi ispitanici | Ispitanici sa FL-om |
| UkupnoN=187a | Otporni na rituksimab: DaN=77 | Otporni na rituksimab: NeN=110 | UkupnoN=148 | Otporni na rituksimab: DaN=60 | Otporni na rituksimab: NeN=88 |
| Stopa ukupnog odgovora ORR, n (%) (CR+CRu+PR) | 127 (67.9) | 45 (58.4) | 82 (75.2) | 104 (70.3) | 35 (58.3) | 69 (79.3) |
| Stopa potpunog odgovora CRR, n (%) (CR+Cru) | 79 (42.2) | 27 (35.1) | 52 (47.7) | 62 (41.9) | 20 (33.3) | 42 (48.3) |
| Broj ispitanika sa odgovorom | N=127 | N=45 | N=82 | N=104 | N=35 | N=69 |
| % ispitanika sa DoRb≥ 6 mjeseci (95% CI)c | 93.0 (85.1, 96.8) | 90.4 (73.0, 96.8) | 94.5 (83.9, 98.2) | 94.3 (85.5, 97.9) | 96.0 (74.8, 99.4) | 93.5 (81.0, 97.9) |
| % ispitanika sa DoRb≥ 12 mjeseci (95% CI)c | 79.1 (67.4, 87.0) | 73.3 (51.2, 86.6) | 82.4 (67.5, 90.9) | 79.5 (65.5, 88.3) | 73.9 (43.0, 89.8) | 81.7 (64.8, 91.0) |

CI = interval pouzdanosti; DoR = trajanje odgovora FL = folikularni limfom

a u ovom ispitivanju, populacija za primarnu analizu bila je populacija kod koje se mogla procijeniti efikasnost indukcionog liječenja (eng. *induction efficacy evaluable, IEE*)

b trajanje odgovora definisano je kao vrijeme (mjeseci) od početnog odgovora (najmanje djelimičan odgovor (PR)) do dokumentovane progresije bolesti ili smrti, šta god da se prije dogodilo

 c statistički podaci dobijeni na osnovu Kaplan-Meier metode; 95 % CI se zasniva na Greenwood formuli

Napomena: Analiza je izvođena samo za pacijente koji su postigli djelimičan (PR) ili bolјi odgovor poslije datuma primjene prve doze indukcione terapije i prije bilo kakvog liječenja u periodu održavanja i bilo kakve naknadne terapije protiv limfoma u periodu indukcionog liječenja. Procenat se zasniva na ukupnom broju ispitanika sa odgovorom.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenje rezultata ispitivanja lenalidomida u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-ćelija (pogledati dio 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Lenalidomid ima asimetrični atom uglјenika i stoga može postojati u optički aktivnim oblicima S(-) i R(+). Lenalidomid se proizvodi kao racemska smeša. Lenalidomid je generalno rastvorlјiviji u organskim rastvaračima, ali ispolјava najveću rastvorlјivost u 0,1N HCl puferu.

Resorpcija

Lenalidomid se brzo resorbuje poslije oralne primjene kod zdravih dobrovolјaca natašte, a maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže između 0,5 i 2 sata nakon primjene doze. Kod pacijenata, kao i kod zdravih dobrovolјaca, vrijednosti maksimalne koncentracije (Cmax) i površine ispod krive koncentracija/vrijeme (PIK) povećavaju se proporcionalno sa povećanjem doze. Višestruke doze ne dovode do značajne kumulacije lijeka. U plazmi, relativne izloženosti S- i R- enantiomjera lenalidomida iznose približno 56% odnosno 44%.

Istovremena primjena punomasnih i visokokaloričnih obroka kod zdravih dobrovolјaca smanjuje obim resorpcije što dovodi do približno 20% smanjenja vrijednosti površine ispod krive koncentracija/vrijeme (PIK) i 50% smanjenja vrijednosti Cmax u plazmi. Međutim, u glavnim studijama multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma koje su sprovedene u svrhu registracije lijeka u kojima su utvrđene efikasnost i bezbjednost lenalidomida, lijek je primjenjivan bez obzira na unos hrane. Stoga se lenalidomid može primjenjivati sa hranom ili bez nje.

Analize populacione farmakokinetike ukazuju na to da je brzina resorpcije oralno primjenjenog lenalidomida, slična kod pacijenata sa MM i MDS.

Distribucija

*In vitro* vezivanje (14C)-lenalidomida za proteine plazme bilo je nisko, sa srednjim vezivanjem za proteine plazme od 23% kod pacijenata sa multiplim mijelomom i 29% kod zdravih dobrovolјaca.

Lenalidomid je prisutan u lјudskoj spermi (< 0,01% doze) nakon primjene 25 mg/dan, a lijek se ne može detektovati u spermi zdravih ispitanika 3 dana nakon prestanka uzimanja lijeka (pogledati dio 4.4).

Biotransformacija i eliminacija

Rezultati *in vitro* studija metabolizma kod lјudi pokazuju da se lenalidomid ne metaboliše enzimima citohroma P450, što upućuje na to da nije verovatno da će primjena lenalidomida sa lijekovima koji inhibiraju enzime citohroma P450 dovesti do metaboličkih interakcija lijekova kod lјudi. *In vitro* studije ukazuju da lenalidomid nema inhibitorno dejstvo na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Stoga nije vjerovatno da će lenalidomid, kada se primjenjuje istovremeno sa supstratima tih enzima, prouzrokovati bilo kakve klinički značajne interakcije lijekova.

*In vitro* studije ukazuju da lenalidomid nije supstrat humanog proteina rezistencije na kancer dojke (engl. *breast cancer resistance protein, BCRP*), transportera proteina rezistencije na više lijekova (engl*. Multidrug resistance protein, MRP*) MRP1, MRP2 ili MRP3, transportera organskog anjona (engl. *Organic anion transporters OAT*) OAT1 i OAT3, polipeptidnog transportera organskog anjona 1B1 (engl. *organic anion transporting polypeptide* *1B1, OATP1B1*), transportera organskog katjona (engl. *organic cation transporter, OCT*) OCT1 i OCT2, proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (engl. *Multidrug and toxin extrusion protein, MATE*) MATE1 i novih transportera organskog katjona (engl. *Organic cation transporters novel, OCTN*) OCTN1 i OCTN2.

*In vitro* studije ukazuju da lenalidomid nema inhibitorno dejstvo na humanu pumpu za izbacivanje žučnih soli (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 i OCT2.

Veći dio lenalidomida se eliminiše putem mokraće. Doprinos izlučivanju putem bubrega ukupnom klirensu kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega bio je 90%, a 4% lenalidomida eliminisano je putem fecesa.

Lenalidomid se slabo metaboliše jer se 82% doze izlučuje nepromjenjeno u urinu. Hidroksilenalidomid i N-acetil-lenalidomid predstavlјaju 4,59%, odnosno 1,83% izlučene doze, odgovarajuće. Bubrežni klirens lenalidomida premašuje stopu glomerularne filtracije pa se stoga bar do neke mjere izlučuje u aktivnom obliku.

Pri dozama od 5 do 25 mg/dan, poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi približno 3 sata kod zdravih dobrovolјaca i kreće se u rasponu od 3 do 5 sati kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili mijelodisplastičnim sindromima.

Stariji pacijenti

Nisu sprovedene kliničke studije koje bi procjenile farmakokinetiku lenalidomida posebno kod starijih pacijenata. Analize populacione farmakokinetike uklјučile su pacijente čija je starost bila u opsegu od 39 do 85 godina i one ukazuju da starost ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća smanjene bubrežne funkcije, treba voditi računa o izboru doze i pažlјivo pratiti funkciju bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida ispitivana je kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega zbog stanja koja nisu bila maligne prirode. U ovaj studiji su korišćene dve metode za klasifikaciju funkcije bubrega: prema vrijednosti klirensa kreatinina u urinu mjerenom tokom 24 sata, i vrijednosti klirensa kreatinina procijenjenoj prema Cockcroft-Gault formuli. Rezultati pokazuju da se ukupni klirens lenalidomida smanjuje proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije (< 50 ml/min), što dovodi do povećanja vrijednosti PIK. U poređenju sa grupom sastavlјenom od ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i onih sa blago oštećenom funkcijom bubrega, vrijednost PIK povećala se približno 2,5 puta kod ispitanika sa umjereno oštećenom funkcijom bubrega, približno 4 puta kod onih sa teško oštećenom funkcijom bubrega i približno 5 puta kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti. Poluvrijeme eliminacije lenalidomida povećalo se sa približno 3,5 sata kod ispitanika sa klirensom kreatinina > 50 ml/min na više od 9 sati kod ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega < 50 ml/min.

Međutim, oštećenje funkcije bubrega nije promenilo repsorpciju lenalidomida nakon oralne primjene. Vrijednost Cmax bila je slična kod zdravih ispitanika i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Približno 30% lijeka u telu eliminiše se tokom jednog postupka dijalize u trajanju od 4 sata. Preporučeno prilagođavanja doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega opisane su u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Analize populacione farmakokinetike obuhvatile su pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre (N = 16, ukupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5 x GGN ili AST > GGN) i ukazuju da blago oštećenje funkcije jetre ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Nema dostupnih podataka za pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Drugi intrinzični faktori

Analize populacione farmakokinetike ukazuju da tjelesna masa (33 - 135 kg), pol, rasa i vrsta hematološke maligne bolesti (MM, MDS) nemaju klinički značajan uticaj na klirens lenalidomida kod odraslih pacijenata.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Studije embriofetalnog razvoja su sprovedene na majmunima koji su primili lenalidomid u dozama od 0,5 do 4 mg/kg/dan. Nalazi iz ove studije ukazuju na to da je lenalidomid izazivao eksterne malformacije, uklјučujući neprohodan anus i malformacije na gornjim i donjim ekstremitetima (savijeni, skraćeni, nepravilno oblikovani, zarotirani i/ili odsutni dio ekstremiteta, oligo i/ili polidaktilija) kod potomstva ženki majmuna koje su primale aktivnu supstancu tokom trudnoće.

Kod pojedinih fetusa uočeni su takođe i različiti visceralni efekti (promjena boje, crvena žarišta na različitim organima, mala bezbojna masa iznad atrioventrikularnog zaliska, mala žučna kesa, deformisana dijafragma).

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon oralne primjene bile su > 2000 mg/kg/dan kod glodara. Ponovlјena oralna primjena doza od 75, 150 i 300 mg/kg/dan kod pacova u trajanju do 26 nedelјa dovela je do reverzibilnog, povezanog sa terapijom, porasta mineralizacije bubreže karlice pri primjeni sve tri doze, prije svega kod ženki. Smatra se da je najveća doza bez neželјenog dejstva (engl. *no observed adverse effect level (NOAEL)*) manja od 75 mg/kg/dan i približno je 25 puta veća od dnevne izloženosti kod lјudi na osnovu vrijednosti PIK izloženosti. Ponovlјena oralna primjena doza od 4 i 6 mg/kg/dan kod majmuna u trajanju do 20 nedelјa dovela je do smrtnosti i značajne toksičnosti (znatan gubitak tjelesne mase, smanjeni broj eritrocita i leukocita i trombocita, krvarenje u više organa, zapalјenje gastrointestinalnog trakta, atrofija limfoidnog tkiva i koštane srži). Ponavlјane doze od 1 i 2 mg/kg/dan oralno primjenjivane kod majmunima u trajanju do 1 godine dovele su do reverzibilnih promjena u celularnosti koštane srži, blagog pada odnosa mijeloidnih i eritroidnih ćelija i atrofije timusa. Blaga supresija broja leukocita zabilježena je pri dozama od 1 mg/kg/dan koje odgovaraju približno istoj dozi za lјude na osnovu poređenja PIK vrijednosti.

*In vitro* (bakterijske mutacije, lјudski limfociti, limfom miša, transformacija embrionalnih ćelija sirijskog hrčka) i *in vivo* (mikronukleus pacova) studije mutagenosti nisu otkrile efekte povezane sa lijekom ni na nivou gena ni na hromozomskom nivou. Studije kancerogenosti sa lenalidomidom nisu sprovedene.

Studije razvojne toksičnosti prethodno su sprovedene na kunićima. U ovim studijama kunići su primili 3, 10 i 20 mg/kg/dan oralno. Dozno zavisni nedostatak srednjeg režnja pluća zabilježen je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan, a dislokacija bubrega pri dozi od 20 mg/kg/dan. Iako su ovi efekti zabilježeni pri maternalno toksičnim dozama, mogli bi se pripisati direktnom dejstvu. Promjene u mekom tkivu i skeletu fetusa takođe su zabilježene pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Lenalidomid Alkaloid, 2.5 mg, kapsule, tvrde

*Sadržaj kapsule:*

- Laktoza;

- Celuloza, mikrokristalna;

- Kroskarmeloza-natrijum;

- Magnezijum-stearat.

*Omotač kapsule:*

- Želatin;

- Titan-dioksid (E171);

- Gvožđe(III)- oksid, žuti (E172);

- Boja Indigo (E132).

*Mastilo za štampu:*

- Šelak (E904);

- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

- Propilenglikol (E1520);

- Kalijum-hidroksid.

Lenalidomid Alkaloid, 5 mg, kapsule, tvrde

*Sadržaj kapsule:*

- Laktoza;

- Celuloza, mikrokristalna;

- Kroskarmeloza-natrijum;

- Magnezijum-stearat.

*Omotač kapsule:*

- Želatin;

- Titan-dioksid (E171).

*Mastilo za štampu:*

- Šelak (E904);

- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

- Propilenglikol (E1520);

- Kalijum-hidroksid.

Lenalidomid Alkaloid, 10 mg, kapsule, tvrde

*Sadržaj kapsule:*

- Laktoza;

- Celuloza, mikrokristalna;

- Kroskarmeloza-natrijum;

- Magnezijum-stearat.

*Omotač kapsule:*

- Želatin;

- Titan-dioksid (E171);

- Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

- Boja Indigo (E132).

*Mastilo za štampu:*

- Šelak (E904);

- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

- Propilenglikol (E1520);

- Kalijum-hidroksid.

Lenalidomid Alkaloid, 15 mg, kapsule, tvrde

*Sadržaj kapsule:*

- Laktoza;

- Celuloza, mikrokristalna;

- Kroskarmeloza-natrijum;

- Magnezijum-stearat.

*Omotač kapsule:*

- Želatin;

- Titan-dioksid (E171);

- Boja Indigo (E132).

*Mastilo za štampu:*

- Šelak (E904);

- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

- Propilenglikol (E1520);

- Kalijum-hidroksid.

Lenalidomid Alkaloid, 25 mg, kapsule, tvrde

*Sadržaj kapsule:*

- Laktoza;

- Celuloza, mikrokristalna;

- Kroskarmeloza-natrijum;

- Magnezijum-stearat.

*Omotač kapsule:*

- Želatin;

- Titan-dioksid (E171).

*Mastilo za štampu:*

- Šelak (E904);

- Gvožđe(III)-oksid, crni (E172);

- Propilenglikol (E1520);

- Kalijum-hidroksid.

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: oPA/Al/PVC/Al blister. Svaki blister sadrži po 7 kapsula, tvrdih.

Spolјašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 7 kapsula, tvrdih (ukupno 21 kapsula) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti. Ako prašak lenalidomida dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah temelјno oprati sapunom i vodom. Ako lenalidomid dođe u kontakt sa sluzokožom, treba je temelјno isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama, zdravstveni radnici i njegovatelјi, moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice zatim treba pažlјivo ukloniti kako bi se sprečilo izlaganje kože, staviti ih u polietilensku plastičnu vreću koja se zatvara i odložiti u skladu sa nacionalnim propisima. Nakon toga, ruke treba temelјno oprati sapunom i vodom. Trudnice ili žene koje sumnjaju da bi mogle biti trudne ne smeju da rukuju blisterima ili kapsulama (pogledati dio 4.4).

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog

medicinskog otpada.

* 1. **Režim izdavanja**

ZU/Rp – Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa, izuzetno se

izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br.12,

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID doo Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**Lenalidomid Alkaloid, 21 x 2,5 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-10071/22 od 10.04.2023.**

**Lenalidomid Alkaloid, 21 x 5 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-4242/21 od 10.04.2023.**

**Lenalidomid Alkaloid, 21 x 10 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-4243/21 od 10.04.2023.**

**Lenalidomid Alkaloid, 21 x 15 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-4244/21 od 10.04.2023.**

**Lenalidomid Alkaloid, 21 x 25 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-1-4245/21 od 10.04.2023.**

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKE LIJEKA**

April, 2023.