

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Mundus[®], 5 mg, kapsule, tvrde

Mundus[®], 10 mg, kapsule, tvrde

Mundus[®], 15 mg, kapsule, tvrde

Mundus[®], 25 mg, kapsule, tvrde

INN: lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 107 mg laktoze i boju FD&C Blue #1 (E133).

Mundus, 10 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 214 mg laktoze.

Mundus, 15 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 120 mg laktoze.

Mundus, 25 mg, kapsula, tvrda

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 200 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda

Kapsula veličine 2, tamno zelene neprovidne kape/ neprovidnog tela boje mesa, sa odštampanom oznakom „LP” crne boje na kapi i „638” na telu i napunjena belim praškom.

Mundus, 10 mg, kapsula, tvrda

Kapsula veličine 0, jarko žute neprovidne kape/sivog neprovidnog tela, sa odštampanom oznakom „LP” crne boje na kapi i „639” na telu i napunjena belim praškom.

Mundus, 15 mg, kapsula, tvrda

Kapsula veličine 2, svetlo narandžaste neprovidne kape/svetlo sivog neprovidnog tela, sa odštampanom oznakom „LP” crne boje na kapi i „640” na telu i napunjena belim praškom.

Mundus, 25 mg, kapsula, tvrda

Kapsula veličine 0, bele neprovidne kape/belog neprovidnog tela, sa odštampanom oznakom „LP” crne boje na kapi i “642” na telu i napunjena belim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Lek Mundus je kao monoterapija indikovano za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti autolognoj transplataciji matičnih ćelija.

Lek Mundus, u kombinovanoj terapiji sa deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom (videti odeljak 4.2) je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju.

Lek Mundus u kombinaciji sa deksametazonom je indikovano za lečenje multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su prethodno već primili najmanje jednu terapiju.

Mijelodisplastični sindrom

Lek Mundus, kao monoterapija je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzije krvi zbog mijelodisplastičnih sindroma malog ili srednjeg-1 rizika, koji su povezani sa izolovanom delecijom 5q citogene abnormalnosti, kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neadekvatne.

Folikularni limfom

Lek Mundus, u kombinaciji sa rituksimabom (anti-CD20 antitelo), je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa prethodno lečenim folikularnim limfomom (stepen 1 - 3a).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Mundus treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju kancera.

Za sve indikacije navedene u nastavku teksta:

- Doza se podešava na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza (videti odeljak 4.4).
- Prilagođavanje doze, tokom lečenja ili ponovnog započinjanja lečenja, se preporučuje za terapiju trombocitopenije stepena 3 ili 4, neutropenije ili drugih toksičnosti stepena 3 ili 4 za koje se procenjuje da su povezane sa lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, treba razmotriti primenu faktora rasta u terapiji pacijenata.
- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene doze, pacijent može da uzme dozu. Ukoliko je proteklo više od 12 sati od propuštene doze, pacijent ne treba da uzme dozu, već treba da uzme narednu dozu u uobičajeno vreme narednog dana.

Doziranje

Novodijagnostikovani multipli mijelom (NDMM)

- Lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom sve do progresije bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je apsolutni broj neutrofila (ABN) $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju.

Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno, jednom dnevno danima 1, 8, 15 i 22 u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju. Pacijenti mogu nastaviti sa terapijom lenalidomidom i deksametazonom sve do progresije bolesti ili do pojave intolerancije (nepodnošenja terapije).

• Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid ^a	Deksametazon ^a
Početna doza	25mg	40 mg
Doza - nivo1	20 mg	20 mg
Doza - nivo 2	15 mg	12 mg
Doza - nivo 3	10 mg	8 mg
Doza - nivo 4	5 mg	4 mg
Doza - nivo 5	2,5 mg ^b	Nije primeljivo

^a Smanjivanje doze za oba leka može se sprovesti odvojeno

^b Primena lenalidomida u dozi od 2,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Mundus. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

• Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na $<25 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom do kraja ciklusa ^a
Poveća na $\geq 50 \times 10^9/L$	U sledećem ciklusu terapiju nastaviti primenom narednog nižeg nivoa doze.

^a Ako se toksičnost koja ograničava dozu (engl. *dose limiting toxicity*, DLT) pojavi nakon 15. dana ciklusa, primenu lenalidomida treba prekinuti najmanje do kraja tog 28-dnevnog ciklusa.

• Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Prvo smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 1,0 \times 10^9/L$, a neutropenija je jedina primećena toksičnost	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

U slučaju hematološke toksičnosti, doza lenalidomida se može ponovo uvesti primenom narednog višeg nivoa doze (sve do početne doze) kada se poboljša funkcija koštane srži (bez hematološke toksičnosti u najmanje 2 uzastopna ciklusa: ABN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ sa brojem trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$ na početku novog ciklusa).

• *Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, praćena sa lenalidomidom i deksametazonom sve do progresije bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju*

Inicijalna terapija: Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

Terapija lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom se ne sme započeti ako je ABN $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$.

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa borteomibom i deksametazonom. Borteomib bi trebalo primiti subkutanom injekcijom (1,3 mg/m² telesne površine) dvaput nedeljno danima 1, 4, 8 i 11 tokom svakog 21 dana ciklusa. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu i prilagođavanju doze lekova primljenih u kombinaciji sa lenalidomidom, videti odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Preporučuje se do osam 21-dnevnih ciklusa (24 nedelje inicijalne terapije).

Nastavak terapije: lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom sve do progresije

Terapiju nastaviti lenalidomidom u dozi od 25 mg oralno, jednom dnevno od 1 do 21 dana tokom 28-dnevnog ciklusa koji se ponavlja u kombinaciji sa deksametazonom. Terapiju treba nastaviti sve do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

•Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid ^a
Početna doza	25 mg
Doza- nivo 1	20 mg
Doza- nivo 2	15 mg
Doza- nivo 3	10 mg
Doza- nivo 4	5 mg
Doza- nivo 5	2,5 mg ^b

^a Smanjivanje doze za oba leka može se sprovoditi odvojeno

^b Primena lenalidomida u dozi od 2,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Mundus. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji jedostupan na tržištu.

• Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 30 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod 30 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 50 x 10 ⁹ /L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze

• *Apsolutni broj neutrofila*, ABN - neutropenija

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Smanji na < 0,5 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L, a neutropenija je jedina primećena toksičnost	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Poveća na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji na < 0,5 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom

Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze
------------------------------------	---

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

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

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je $ABN < 1,5 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$

Preporučena doza

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

- Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Početna doza	10mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Doza- nivo 1	7,5mg ^c	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Doza- nivo 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Doza- nivo 3	2,5 mg ^b	Nije primeljivo	0,25 mg/kg

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

^b Primena lenalidomida u dozi od 2,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Mundus. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

^c Primena lenalidomida u dozi od 7,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Mundus. Za primenu leka jačine 7,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put smanji ispod $< 25 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 25 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom i melfalanom primenom doze – nivo 1
Svako sledeće smanjenje ispod $30 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 30 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza – nivo 2 ili – nivo 3) jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Prvi put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada je neutropenija jedini vidljivi znak toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno

Poveća se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

- *Terapija održavanja lenalidomida kod pacijenata koji su podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (engl. autologous stem cell transplantation, ASCT)*

Terapiju održavanja lenalidomidom treba započeti nakon odgovarajućeg hematološkog oporavka nakon ASCT kod pacijenata bez dokaza o progresiji bolesti. Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je ABN $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno, jednom dnevno u kontinuitetu (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju) do progresije bolesti ili intolerancije. Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomida, doza se može povećati do 15 mg oralno, jednom dnevno, ako je pacijent podnosi.

- Koraci u smanjivanju doze

	Početna doza (10 mg)	U slučaju povećanja doze (15 mg) ^a
Doza- nivo 1	5 mg	10 mg
Doza- nivo 2	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	5mg
Doza- nivo 3	Nije primenljivo	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)
	Doza ne sme biti manja od 5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	

^a Nakon tri ciklusa terapije održavanja lenalidomida, doza se može povećati do 15 mg oralno, jednom dnevno ukoliko je pacijent podnosi.

- Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na $< 30 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 30 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod $30 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 30 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

- Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

Kada se broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja ^a
Smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom

Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9 /L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

Multipli mijelom nakon najmanje jedne prethodne terapije

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$ ili je, zavisno od infiltracije plazma ćelija u koštanoj srži, broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

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

Lekar koji propisuje terapiju treba pažljivo da proceni koju dozu deksametazona treba primeniti, imajući u vidu zdravstveno stanje pacijenta i stadijum bolesti.

- Koraci u smanjivanju doze

Početna doza	25 mg
Doza- nivo 1	15 mg
Doza- nivo 2	10 mg
Doza- nivo 3	5 mg

- Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put smanji na $< 30 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 30 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1
Svaki sledeći put smanji ispod $30 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 30 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza – nivo 2 ili – nivo 3) jednom dnevno. Ne primenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno.

- Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Prvi put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada je neutropenija jedini vidljivi znak toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom

	narednog nižeg nivoa doze (doza – nivo 1, - nivo 2 ili – nivo 3) jednom dnevno. Ne primenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno.
--	---

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati dozu lenalidomida na istom doznom nivou.

Mijelodisplastični sindrom (MDS)

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN < 0,5 x 10⁹ /L i/ili broj trombocita < 25 x 10⁹/L.

Preporučena doza

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

•Koraci u smanjivanju doze

Početna doza	10 mg jednom dnevno, od 1-21. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa
Doza- nivo 1	5 mg jednom dnevno od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa
Doza- nivo 2	2,5 mg jednom dnevno od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa
Doza- nivo 3	2,5 mg svakog drugog dana od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa

•Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 25 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 25 x 10 ⁹ /L - < 50 x 10 ⁹ /L u najmanje dva događaja za ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita oporavi do ≥ 50 x 10 ⁹ /L u bilo koje vreme	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza – nivo 1, - nivo 2 ili – nivo 3)

• • Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 0,5 x 10 ⁹ /L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza –nivo 1, - nivo 2 ili – nivo 3).

Prekid terapije lenalidomidom

Kod pacijenata kod kojih se ne javlja barem minimalni eritroidni odgovor unutar 4 meseca od početka terapije, što je pokazano sa najmanje 50% smanjenja potreba za transfuzijom krvi ili povećanjem vrednosti hemoglobina za 1g/dL trebalo bi prekinuti terapiju lenalidomidom.

Folikularni limfom

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN < 1 x 10⁹/L i/ili broj trombocita < 50 x 10⁹/L, osim kod sekundarne infiltracije kostne srži limfomom.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 20 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, do 12 ciklusa lečenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m² intravenski svake nedelje u prvom ciklusu (dan 1, 8, 15 i 22) i prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa od drugog do petog ciklusa lečenja.

•Koraci u smanjivanju doze

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

Za podešavanje doze zbog toksičnosti rituksimaba, pogledati odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

•Trombocitopenija

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na $< 50 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike (engl. <i>Complete Blood Count</i> - CBC) najmanje svakih 7 dana
Poveća na $\geq 50 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (dozom - nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod $50 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti CBC najmanje svakih 7 dana
Poveća na $\geq 50 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (dozom – nivo 2, - nivo 3). Ne primenjivati dozu manju od doze – nivo 3.

• Absolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Smanji na $< 1,0 \times 10^9/L$ najmanje 7 dana ili Smanji na $< 1,0 \times 10^9/L$ sa povišenom telesnom temperaturom $\geq 38,5^\circ C$ ili se Smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti CBC najmanje svakih 7 dana
Poveća na $\geq 1,0 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza – nivo 1).
Svaki sledeći put smanji ispod $1,0 \times 10^9/L$ tokom najmanje 7 dana ili se smanji na $< 1,0 \times 10^9/L$ sa povišenom telesnom temperaturom $\geq 38,5^\circ C$ ili se smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti CBC najmanje svakih 7 dana
Poveća na $\geq 1,0 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (dozom – nivo 2, - nivo 3). Ne primenjivati dozu manju od doze – nivo 3.

^a Prema odluci lekara, ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje doze, treba dodati faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF)

Folikularni limfom (FL)

Sindrom lize tumora (engl. Tumour lysis syndrome, TLS)

Tokom prve nedelje prvog ciklusa terapije ili tokom dužeg perioda ukoliko je klinički indikovano, svi pacijenti treba da prime TLS profilaksu (alopurinol, rasburikazu ili ekvivalentni lek prema nacionalnim vodičima) i treba da budu dobro hidrirani (oralno). Radi praćenja moguće pojave sindroma lize tumora, TLS, pacijentima bi trebalo sprovoditi biohemijsko laboratorijske analize krvi jednom nedeljno tokom prvog ciklusa terapije i prema kliničkoj indikaciji.

Kod pacijenata sa laboratorijski dokazanim TLS-om ili klinički manifestnim TLS-om stepena 1, primena lenalidomida se može nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci lekara, može smanjiti doza za jedan nivo i nastaviti sa primenom lenalidomida. Potrebno je primeniti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko nadziranje u skladu sa lokalnim standardima nege, sve dok se ne koriguje odstupanje vrednosti elektrolita. Terapija rasburikazom može biti potrebna kako bi se smanjila hiperurikemija. Hospitalizacija pacijenta će zavisiti od procene lekara.

Kod pacijenata sa klinički manifestnim TLS-om stepena 2 do 4, primenu lenalidomida treba privremeno prekinuti i jednom nedeljno sprovoditi biohemijsko laboratorijske analize krvi ili prema kliničkoj indikaciji. Potrebno je primeniti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko nadziranje u skladu sa lokalnim standardima nege, sve dok se ne koriguje odstupanje vrednosti elektrolita. Terapija rasburikazom i hospitalizacija će zavisiti od procene lekara. Kad se TLS smanji do stepena 0, nastaviti s primenom narednog nižeg nivoa doze lenalidomida prema proceni lekara (videti odeljak 4.4).

Reakcija razbuktavanja tumora (engl. Tumour flare reaction, TFR)

Prema odluci lekara, pacijenti sa 1 ili 2 stepenom reakcije razbuktavanja tumora (eng. *tumour flare reaction* TFR) mogu nastaviti primenu lenalidomida bez prekida ili promene doze. Prema odluci lekara može se primeniti terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID), kortikosteroidima u ograničenom trajanju i/ili opioidnim analgeticima. Kod pacijenata sa reakcijom razbuktavanja tumora stepena 3 ili 4, potrebno je privremeno prekinuti lečenje lenalidomidom i započeti terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, kortikosteroidima i/ili opioidnim analgeticima. Kada se TFR vrati na $\leq$ stepena 1, može se nastaviti terapija lenalidomidom na istom doznom nivou do kraja ciklusa. Pacijenti se mogu lečiti prema smernicama za lečenje TFR stepena 1 i 2 (videti odeljak 4.4).

Sve indikacije

Za druge stepene toksičnosti 3 ili 4, za koje se proceni da su povezani sa lenalidomidom, terapiju bi trebalo privremeno prekinuti i kada se toksičnost smanji na $\leq$ stepen 2 ponovo početi primenom narednog nižeg nivoa doze, zavisno od odluke lekara.

Potpuni ili delimični prekid terapije lenalidomidom treba razmotriti u slučaju osipa na koži stadijuma 2 i 3. Terapija lenalidomidom mora biti prekinuta u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa stadijuma 4, ekfolijativnog ili buloznog osipa, kada se sumnja na *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i terapiju ne bi trebalo nastavljati nakon povlačenja ovih reakcija.

Posebne populacije

• Pedijatrijska populacija

Lek Mundus se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata, u periodu od rođenja pa do 18. godine, iz bezbednosnih razloga (videti odeljak 5.1).

• Stariji pacijenti

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci su opisani u odeljku 5.2. Lenalidomid je primenjivan u kliničkim studijama kod pacijenata sa multiplim mijelomom starosti do 91 godine i kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom starosti do 95 godina (videti odeljak 5.1).

Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, treba biti oprezan pri izboru doze i preporučuje se praćenje bubrežne funkcije.

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

Pacijente sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom od 75 godina i starije treba pažljivo proceniti pre nego što se razmotri lečenje (videti odeljak 4.4).

Za pacijente starije od 75 godina lečene lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom, početna doza deksametazona iznosi 20 mg jedanput dnevno, 1, 8, 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa terapije.

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

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom od 75 godina i starijih koji su primali lenalidomid, primećena je veća učestalost ozbiljnih neželjenih reakcija i neželjenih reakcija koje su dovele do prekida terapije.

Pacijenti sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom stariji od 75 godina slabije su podnosili kombinovanu terapiju lenalidomidom u odnosu na mlađu populaciju pacijenata. Kod ovih pacijenata je bila veća stopa obustave terapije zbog nepodnošenja lečenja (neželjenih događaja 3. i 4. stepena i ozbiljnih neželjenih događaja) u poređenju sa pacijentima mlađim od 75 godina.

- *Multipli mijelom: pacijenti koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju*

Nije bilo značajne razlike u procentu pacijenata sa multiplim mijelomom starosne dobi od 65 godina ili starijih u grupi lenalidomid/deksametazon i grupi placebo/deksametazon. Nije primećena sveukupna razlika u bezbednosti ili efikasnosti između ovih pacijenata i mlađih pacijenata, ali se ne može isključiti veća predispozicija kod starijih pacijenata.

Mijelodisplastični sindrom

Kod pacijenata obolelih od mijelodisplastičnog sindroma lečenih lenalidomidom, nije primećena sveukupna razlika u bezbednosti i efikasnosti između pacijenata starijih od 65 godina i mlađih pacijenata.

Folikularni limfom

Kod pacijenata sa folikularnim limfomom koji se leče lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom, ukupna stopa neželjenih dejstava slična je za pacijente od 65 godina i starije u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina. Nije uočena ukupna razlika u efikasnosti između te dve starosne grupe.

- Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se primarno izlučuje putem bubrega; pacijenti sa većim stepenom oštećenja funkcije bubrega mogu slabije podnositi lečenje (videti odeljak 4.4). Zato treba biti oprezan pri odabiru doze i savetuje se praćenje bubrežne funkcije.

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromom ili folikularnim limfomom.

Sledeća prilagođavanja doze se preporučuju kod započinjanja terapije i tokom terapije kod pacijenata sa umerenim ili ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti.

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

Multipli mijelom

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagođavanje doze
-------------------------	---------------------

Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg jednom dnevno ¹
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, bez potrebe za dijalizom)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadijum bubrežne bolesti ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dan dijalize, dozu treba primeniti nakon dijalize.

¹ Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju i dobro podnosi terapiju.

² Primena lenalidomida u dozi od 7,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Mundus. Za primenu leka jačine 7,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

Mijelodisplastični sindromi

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagodavanje doze	
Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza – nivo 1*	2,5 mg jednom dnevno (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg jednom svakog drugog dana (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, bez potrebe za dijalizom)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1 do 21 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg jednom svakog drugog dana (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dvaput nedeljno (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Terminalni stadijum bubrežne bolesti ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, potrebna je dijaliza) Na dane dijalize dozu treba primeniti nakon dijalize	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1 do 21 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg jednom svakog drugog dana (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dvaput nedeljno (od 1 do 28 dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)

*Preporučeni koraci za smanjenje doze tokom terapije i ponovnog započinjanja terapije zbog zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije stepena 3 ili 4 ili druge toksičnosti stepena 3 ili 4 za koju se procenjuje da je povezana sa lenalidomidom, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Folikularni limfom

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagodavanje doze (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)	10 mg jednom dnevno ^{1,2}
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, bez potrebe za dijalizom)	Nema dostupnih podataka ³
Terminalni stadijum bubrežne bolesti ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, potrebna dijaliza)	Nema dostupnih podataka ³

¹Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako pacijent podnosi terapiju.

²Za pacijente sa početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze zbog lečenja neutropenije stepena 3 ili 4 ili trombocitopenije stepena 3 ili 4. Toksičnost za koju se procenjuje da je povezana sa lenalidomidom, ne treba primenjivati dozu manju od 5 mg svaki drugi dan ili 2,5 mg jednom dnevno.

³Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega ili terminalnim stadijumom bubrežne bolesti isključeni su iz ispitivanja.

Nakon započinjanja terapije lenalidomidom, naknadno prilagođavanje doze lenalidomida kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba da se zasniva na individualnoj toleranciji pacijenta, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

- Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lenalidomid nije formalno ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i nema posebnih preporuka za doziranje.

Način primene

Oralna primena.

Lek Mundus kapsule treba uzimati oralno otprilike u isto vreme svakog dana predviđenog za uzimanje leka. Kapsule se ne smeju otvarati, lomiti ili žvakati. Treba izbegavati direktan kontakt sa praškom, kapsule treba progutati cele, najbolje 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 lomljenja kapsule.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća
- Primena kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako ispunjavaju sve uslove navedene u Programu prevencije trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lenalidomid primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, pre započinjanja terapije potrebno je pročitati odgovarajuće sažetke karateristika leka.

Upozorenje vezano za trudnoću

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena aktivna supstanca za ljude, koja izaziva ozbiljne, životno ugrožavajuće urođene anomalije kod deteta. Lenalidomid je kod majmuna doveo do malformacija sličnih onima opisanih kod talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeno dejstvo lenalidomida na ljude.

Svi pacijenti moraju da ispunjavaju uslove navedene u Programu prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nije u reproduktivnom periodu.

Kriterijumi za žene koje ne mogu da rađaju

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

- Starost ≥ 50 godina i prirodna amenoreja ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili tokom dojenja ne isključuje mogućnost rađanja).
- Preвременa insuficijencija jajnika koju je potvrdio specijalista ginekologije.

- Prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija.
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza uterusa.

Savetovanje

Lenalidomid je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu, osim ako se ispune svi sledeći zahtevi:

- Žena razume kakav je očekivani teratogeni rizik za nerođeno dete.
- Žena razume potrebu za efikasnim merama kontracepcije, bez prekida, 4 nedelje pre započinjanja terapije, tokom celokupnog trajanja terapije, kao i 4 nedelje nakon završetka terapije.
- Čak i ako žena koja može da rađa ima amenoreju, mora se pridržavati svih saveta vezanih za efikasnu kontracepciju.
- Žena mora biti u stanju da se pridržava efikasnih mera kontracepcije.
- Žena je informisana i razume potencijalne posledice za trudnoću i potrebu da se brzo obrati lekaru ako postoji rizik od trudnoće.
- Žena razume potrebu započinjanja terapije odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na trudnoću.
- Žena razume potrebu i prihvata da bude podvrgnuta testovima za utvrđivanje trudnoće svake 4 nedelje, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda.
- Žena potvrđuje da razume rizike i neophodne mere opreza povezane sa primenom lenalidomida.

Kod pacijenata muškog pola koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je lenalidomid prisutan u semenoj tečnosti u izuzetno malim koncentracijama tokom terapije i ne može se detektovati u semenoj tečnosti 3 dana nakon prestanka uzimanja ove supstance kod zdravih ispitanika (videti odeljak 5.2). Kao mera opreza i imajući u vidu posebne populacije kod kojih je vreme eliminacije produženo, kao što su pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid moraju da ispune sledeće uslove:

- Razumeju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u polne odnose sa trudnom ženom ili ženom koja može da rađa.
- Razumeju potrebu za upotrebom kondoma ukoliko stupaju u polne odnose sa trudnom ženom ili ženom koja može da rađa, a koja ne koristi efikasnu meru kontracepcije (čak i ako je muškarac bio podvrgnut vazektomiji), tokom terapije i još najmanje 7 dana nakon prekida primene doze i/ili prestanka terapije.
- Razumeju da je potrebno odmah da obaveste svog lekara ako njihova partnerka zatrudni u toku njihovog lečenja lekom Mundus ili ubrzo nakon prestanka primene leka Mundus, kao i da se preporučuje da se partnerka obrati lekaru specijalizovanom za teratologiju ili lekaru sa iskustvom u oblasti teratologije zbog procene i savetovanja.

Kod žena koje mogu da rađaju, lekar koji propisuje lek mora da osigura:

- Da se pacijentkinja pridržava uslova navedenih u Programu prevencije trudnoće, uključujući potvrdu o odgovarajućem nivou razumevanja.
- Da je pacijentkinja razumela prethodno navedene uslove.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste barem jednu efikasnu metodu kontracepcije najmanje 4 nedelje pre započinjanja terapije, tokom terapije i tokom najmanje 4 nedelje nakon prestanka lečenja lenalidomidom, čak i u slučajevima prekida lečenja, osim ako se pacijentkinja obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju koja će se potvrđivati svakog meseca. Ako za pacijentkinju nije utvrđena efikasna mera kontracepcije, pacijentkinju je potrebno uputiti odgovarajuće obučenom zdravstvenom radniku za savet o kontracepciji kako bi mogla da počne da je primenjuje.

Sledeće metode kontracepcije se mogu smatrati odgovarajućim:

- Implant
- Intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom
- Depo preparati medroksiprogesteron-acetata
- Sterilizacija podvezivanjem jajovoda
- Polni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija mora biti potvrđena dvema negativnim analizama sperme

- Tablete za inhibiciju ovulacije koje sadrže samo progesteron (npr. dezogestrel)

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u kombinovanoj terapiji, i u manjoj meri kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i, koji primaju monoterapiju lenalidomidom, ne preporučuju se kombinovane tablete za oralnu kontracepciju (videti odeljak 4.5). Ukoliko pacijentkinja trenutno koristi kombinovane oralne kontraceptive, treba je prevesti na neku od prethodno navedenih efikasnih metoda kontracepcije. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4-6 nedelja nakon prekida kombinovane oralne kontracepcije. Efikasnost steroidnih kontraceptiva može biti smanjena tokom istovremene terapije deksametazonom (videti odeljak 4.5).

Implanti i intrauterini dostavni sistemi sa levonorgestrelom su povezani sa povećanim rizikom od infekcije u vreme postavljanja, kao i sa iregularnim vaginalnim krvarenjem. Potrebno je razmotriti profilaktičku primenu antibiotika, posebno kod pacijentkinja sa neutropenijom.

Intrauterini ulošci sa bakrom se generalno ne preporučuju usled povećanog rizika od infekcije u vreme postavljanja i zbog gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može ugroziti pacijentkinju sa neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testovi za utvrđivanje trudnoće

U skladu sa lokalnom praksom, kod žena u reproduktivnom periodu moraju se sprovesti testovi za utvrđivanje trudnoće, osetljivosti od najmanje 25 mIj./mL, pod medicinskim nadzorom kako je opisano u nastavku. Ovaj uslov uključuje žene u reproduktivnom periodu koje primenjuju apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju. U idealnom slučaju testiranje za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dana kada se propisuje i izdaje lek. Lenalidomid treba izdati ženama u reproduktivnom periodu u roku od 7 dana od propisivanja.

Pre početka terapije

Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba sprovesti tokom konsultacija, u vreme kada se propisuje lenalidomid ili 3 dana pre posete lekaru ukoliko pacijentkinja koristi efikasnu meru kontracepcije najmanje 4 nedelje. Test treba da potvrdi da pacijentkinja nije trudna u trenutku započinjanja terapije lenalidomidom.

Praćenje i završetak terapije

Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba ponavljati svake 4 nedelje, uključujući najmanje 4 nedelje nakon završetka terapije, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda. Ove testove za utvrđivanje trudnoće treba sprovesti na dan posete lekaru tokom koje se propisuje lek ili 3 dana pre posete lekaru koji propisuje lek.

Dodatne mere opreza

Pacijente bi trebalo upozoriti da nikad ne daju ovaj lek drugoj osobi i da po završetku terapije sve neiskorišćene kapsule vrate svom farmaceutu zbog bezbednog odlaganja.

Pacijenti ne smeju da doniraju krv tokom terapije ili najmanje 7 dana nakon prekida terapije lenalidomidom. Zdravstveni radnici i negovatelji treba da nose rukavice za jednokratnu upotrebu prilikom rukovanja blisterom ili kapsulom.

Žene koje su trudne ili sumnjaju da bi mogle biti trudne ne bi smele rukovati blisterom ili kapsulom (videti odeljak 6.6).

Edukativni materijali, ograničenja za propisivanje i izdavanje leka

Kako bi pomogli pacijentima da izbegnu izlaganje fetusa lenalidomidu, nosilac dozvole za lek će zdravstvenim radnicima obezbediti edukativni materijal koji će naglasiti upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, dati savet o kontracepciji pre početka terapije i dati smernice o potrebi za testiranjem na trudnoću. Lekar koji propisuje lek mora informisati pacijente i pacijentkinje o očekivanom riziku od teratogenosti i strogim merama za prevenciju trudnoće, kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće, i dati im odgovarajući edukativni materijal za pacijente (brošura, kartica za pacijenta) i/ili neki drugi ekvivalentni dokument u skladu sa sadržajem kartica za pacijenta koje su odobrene na nacionalnom nivou. U saradnji sa nacionalnim regulatornim telom uveden je nacionalno kontrolisan sistem distribucije.

Sistem kontrolisane distribucije uključuje upotrebu kartica za pacijente i/ili drugog ekvivalentnog dokumenta za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja leka, i prikupljanje detaljnih podataka povezanih sa indikacijama, kako bi se na nacionalnoj teritoriji pažljivo pratila upotreba leka izvan odobrenih indikacija (eng. *off-label use*). U idealnom slučaju, testiranje za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dana kad i propisivanje i izdavanje leka. Lenalidomida treba izdati ženama u reproduktivnom periodu u roku od 7 dana od propisivanja leka i nakon negativnog testa za utvrđivanje trudnoće sprovedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnom periodu na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 nedelje terapije u skladu sa odobrenim indikacijama i režimima doziranja (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima za najviše 12 nedelja.

Druga posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infarkt miokarda

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid prijavljen je infarkt miokarda, posebno kod onih sa prethodno utvrđenim faktorima rizika i tokom prvih 12 meseci kada je lek primenjivan u kombinaciji sa deksametazonom. Pacijente sa poznatim faktorima rizika, uključujući i prethodnu trombozu, treba pažljivo pratiti i preduzeti mere kako bi se smanjili svi promenljivi faktori rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Venski i arterijski tromboembolijski događaji

Kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma, kombinacija lenalidomida sa deksametazonom je udružena sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze i plućne embolije). Rizik od venske tromboembolije primećen je u manjoj meri pri primeni lenalidomida u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima, monoterapija lenalidomidom je bila udružena sa manjim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno duboke venske tromboze i plućne embolije), nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u kombinovanoj terapiji (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinovana terapija lenalidomida i deksametazona je povezana sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (prvenstveno infarktom miokarda i cerebrovaskularnim događajem), a primećena je u manjem obimu u kombinaciji lenalidomida sa melfalanom i prednizonom. Rizik od arterijske tromboembolije je manji kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni samo lenalidomidom, nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u kombinovanoj terapiji.

Kao posledica toga, pacijente sa poznatim faktorima rizika za tromboemboliju, uključujući prethodnu trombozu, treba pažljivo pratiti. Treba preduzeti mere kako bi se smanjili svi promenljivi faktori rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna istorija tromboembolijskih događaja, takođe može povećati rizik od tromboze kod tih pacijenata. Zbog toga, eritropoetski lekovi ili drugi lekovi koji mogu povećati rizik od tromboze, kao što je hormonska supstituciona terapija, treba da se koriste uz oprez kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su na kombinovanoj terapiji lenalidomidom i deksametazonom. Ukoliko je koncentracija hemoglobina veća od 12 g/dL, treba prekinuti primenu eritropoetskih lekova.

Pacijentima i lekarima se savetuje da obrate pažnju na znakove i simptome tromboembolije. Pacijente treba uputiti da potraže pomoć lekara ako se kod njih jave simptomi kao što su nedostatak vazduha, bol u grudima, oticanje ruku ili nogu. Treba preporučiti profilaktičke antitrombotičke lekovi, posebno kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika za trombozu. Odluku o primeni antitrombotičkih profilaktičkih mera treba doneti na osnovu pažljive procene postojećih faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Ukoliko se kod pacijenta jave bilo kakvi tromboembolijski događaji, lečenje se mora prekinuti i započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Kada se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i zbrinu komplikacije tromboembolijskog događaja, terapija lenalidomidom se može nastaviti početnom dozom

nakon procene odnosa koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom lečenja lenalidomidom.

Plućna hipertenzija

Kod pacijenata lečenih lenalidomidom prijavljeni su slučajevi plućne hipertenzije, neki od njih sa smrtnim ishodom. Pre započinjanja i tokom terapije lenalidomidom potrebno je pregledati pacijente kako bi se utvrdilo prisustvo znakova i simptoma osnovne kardiopulmonalne bolesti.

Neutropenija i trombocitopenija

Glavni toksični efekti koji ograničavaju dozu lenalidomida su neutropenija i trombocitopenija. Laboratorijska analiza kompletne krvne slike, uključujući leukocitnu formulu, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit treba da se odredi na početku lečenja, svake nedelje tokom prvih 8 nedelja terapije lenalidomidom, a zatim mesečno zbog moguće pojave citopenija.

Kod folikularnog limfoma, kontrolu treba sprovoditi jednom nedeljno tokom prve 3 nedelje ciklusa 1 (28 dana), svake 2 nedelje tokom ciklusa 2 do 4, a zatim na početku svakog ciklusa nakon toga. Možda će biti potreban prekid doze i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti upotrebu faktora rasta u lečenju pacijenta. Pacijentima savetovati da odmah prijave febrilne epizode (povišene telesne temperature).

Pacijentima i lekarima se savetuje da prate simptome i znake krvarenja, uključujući petehije i epistakse, posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati sklonost ka krvarenju (videti odeljak 4.8, Hemoragijski poremećaji).

Potreban je oprez kod istovremene primene lenalidomida sa drugim mijelosupresivnim lekovima.

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (ASCT) lečeni terapijom održavanja lenalidomidom

Neželjena dejstva iz CALGB 100104 uključuju događaje prijavljene nakon velikih doza melfalana (*engl. high dose melphalan*, HDM) i ASCT-a (HDM/ASCT), kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza je identifikovala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-02 neželjena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Sveukupno, neutropenija 4. stepena primećena je sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u odnosu sa grupama na terapiji održavanja placebom u 2 studije koje su procenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM pacijenata koji su podvrgnuti ASCT (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 neželjeni događaj nastao tokom terapije, dovela je do prekida terapije lenalidomidom kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 i kod 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stepena je prijavljena sa sličnom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebom u obe 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). Pacijente treba savetovati da što pre prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid terapije i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena je primećena sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u odnosu sa grupama na terapiji održavanja placebom u studijama koje su procenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM pacijenata koji su 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). Savetuje se da pacijenti i lekari prate pojavu znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije i epistakse, a posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati sklonost ka krvarenju (videti odeljak 4.8, Hemoragijski poremećaji).

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stepena primećena je s manjom učestalošću u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa bortezomib i deksametazon (RVd) nego u grupi koja je primala Rd terapiju kao komparator (lenalidomid u kombinaciji sa deksametazon) (2,7% prema 5,9%) u studiji SWOG S0777. Stadijum 4 febrilne neutropenije je prijavljen sa sličnom učestalošću kod RVd grupe i Rd grupe (0,0% prema 0,4%). Pacijentima treba savetovati da odmah prijave epizode febrilnosti; može biti potrebno prekinuti terapiju i/ili smanjiti dozu (videti odeljak 4.2).

Trombocitopenija stepena 3 ili 4 primećena je sa velikom učestalošću kod RVd grupe u poređenju sa Rd komparatorskom grupom (17,2% prema 9,4%).

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona

Neutropenija 4. stepena primećena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona (Rd) u manjem obimu nego u grupi koja je primala komparator (8,5% za Rd [kontinuirano lečenje] i Rd18 [lečenje tokom 18 ciklusa od četiri nedelje] u poređenju sa 15% u grupi koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, (videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena podudarale su se sa grupom 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, videti odeljak 4.8).

Trombocitopenija 3. i 4. stepena uočena 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, lečeni 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 lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, iza čega je sledio lenalidomid [MPR+R] i pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom iza čega je sledio placebo [MPR+p], u poređenju sa 7,8% pacijenata lečenih MPp+p; videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena retko su uočene (1,7% kod pacijenata lečenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% kod pacijenata lečenih primenom MPp+p; videti odeljak 4.8).

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

- Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i najmanje jednom predhodnom terapijom je povezana sa većom incidencom neutropenije 4. stepena (5,1% kod pacijenata koji su bili na terapiji lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; videti odeljak 4.8). Retko su primećene epizode febrilne neutropenije 4 stepena (0,6 % kod pacijenata koji su bili na terapiji lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; videti odeljak 4.8).

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

- Mijelodisplastični sindromi

Terapija lenalidomidom kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom je povezana sa većom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 i trombocitopenije u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (videti odeljak 4.8).

- Folikularni limfom

Kombinacija lenalidomida sa rituksimabom kod pacijenata sa folikularnim limfomom povezana je sa većom učestalošću neutropenije stepena 3 ili 4 u poređenju sa pacijentima u grupi koja je primala placebo/rituksimab. Febrilna neutropenija i trombocitopenija stepena 3 ili 4 češće su primećene u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab (videti odeljak 4.8).

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma. Pre početka lečenja preporučuje se optimalna kontrola pridruženih bolesti koje utiču na funkciju štitaste žlezde. Preporučuje se da se funkcija štitaste žlezde proveriti na početku i prati tokom terapije.

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu, za koji se zna da izaziva ozbiljnu perifernu neuropatiju. Nije uočen porast u pojavi periferne polineuropatije kada se u terapiji novodijagnostikovanog multiplog mijeloma lenalidomidom primenjivao u kombinaciji sa deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom, kao monoterapija, ili kod dugotrajne primene lenalidomida.

Kombinacija lenalidomida sa intravenski primenjenim bortezomibom i deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom je povezana sa većom učestalošću periferne neuropatije. Učestalost je bila manja kada se bortezomib primenjivao subkutano. Za dodatne informacije videti odeljak 4.8 i sažetka karakteristika leka za bortezomib.

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

S obzirom na to da lenalidomid ima antineoplastično dejstvo, mogu se javiti komplikacije sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). TLS i reakcija razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR) su primećeni često kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (engl. *chronic lymphocytic leukemia* CLL), a povremeno kod pacijenata sa limfomima koji su lečeni lenalidomidom. Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom zbog TLS tokom lečenja lenalidomidom. Rizik od TLS i TFR postoji kod pacijenata koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom pre lečenja. Kada se tim pacijentima uvodi lečenje lenalidomidom, potrebno je postupati oprezno. Ove pacijente treba pažljivo pratiti, posebno tokom prvog ciklusa lečenja ili povećanja doze i preduzimati odgovarajuće mere opreza. TLS je retko prijavljen kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih lenalidomidom, a uopšte nije prijavljen kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom lečenih lenalidomidom.

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljiv nadzor i procena TFR-a. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti. Kod pacijenti koji su imali TFR stepena 1 i 2, simptomi reakcije razbuktavanja tumora lečeni su kortikosteroidima, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID) i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o preduzimanju terapijskih mera za lečenje reakcije razbuktavanja tumora treba doneti nakon pažljive kliničke procene svakog pojedinačnog pacijenta (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Preporučuje se pažljivo praćenje i procena TLS-a. Pacijenti moraju biti dobro hidrirani i primati profilaksu protiv sindroma lize tumora (TLS), uz sprovođenje biohemijskih laboratorijskih analiza jednom nedeljno tokom prvog ciklusa ili duže, kako je klinički indikovano (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Opterećenje tumorskom masom

Pacijente sa velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8) uključujući znake razbuktavanja tumora. Za prilagođavanje doze kod reakcije razbuktavanja tumora videti odeljak 4.2.

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

Alergijske reakcije i ozbiljne reakcije na koži

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosetljivosti uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i ozbiljne neželjene reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) kod pacijenata lečenih lenalidomidom (videti odeljak 4.8).

Lekari treba da upoznaju pacijente na znake i simptome ovih reakcija i da ih upute da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi razviju. Primena lenalidomida se mora prekinuti ako se pojave angioedem, anafilaktička reakcija, ekfolijativni ili bulozni osip, ili ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS i više se ne sme uvoditi nakon prekida zbog ovih reakcija. Prekid ili obustavljanje primene lenalidomida treba razmotriti u slučaju drugih oblika reakcija na koži u zavisnosti od njihove ozbiljnosti. Pacijente koji su prethodno imali alergijske reakcije tokom lečenja talidomidom treba pažljivo pratiti, pošto je u literaturi prijavljena mogućnost pojave ukrštene reakcije između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa anamnezom ozbiljnog osipa udruženog sa primenom talidomida ne bi trebalo da primaju lenalidomid.

Drugi primarni maligniteti

U kliničkim ispitivanjima je primećeno povećanje pojave drugih primarnih malignih oboljenja (eng. *second primary malignancies* - SPM) kod prethodno lečenih 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). Neinvazivni SPM obuhvata karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože. Većina invazivnih SPM bili su maligni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom, koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, primećena stopa incidence drugih primarnih hematoloških malignih oboljenja (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 SPM, primećen 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 meseci, stopa incidence hematoloških SPM (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u poređenju sa pacijentima koji su primali talidomid 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 meseci (1,58 na 100 osoba-godina), primećen je porast stope incidence solidnih tumora kao SPM od 1,3 puta u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, incidenca hematoloških SPM je bila 0,00 - 0,16 na 100 osoba-godina i incidenca solidnih tumora SPM 0,21 - 1,04 na 100 osoba-godina.

Povećan rizik od pojave drugih primarnih malignih bolesti povezanih sa upotrebom lenalidomida je takođe bitan u kontekstu NDMM nakon transplantacije matičnih ćelija. Iako ovaj rizik još uvek nije u potpunosti definisan, trebalo bi ga uzeti u obzir prilikom razmatranja i upotrebe lenalidomida u takvim slučajevima.

Stopa incidence hematoloških malignih bolesti, pre svega AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uključujući Hočkinov limfom) je bila 1,31 na 100 osoba-godina za grupu koja je primala lenalidomid i 0,58 na 100 osoba-godina za grupu koja je primala placebo (1,02 na 100 osoba-godina za pacijente koji su primali lenalidomid nakon ASCT i 0,6 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji nisu primali lenalidomid nakon ASCT). Stopa incidence SPM solidnih tumora je bila 1,36 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala lenalidomid i 1,05 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala placebo (1,26 na 100 osoba-godina kod

pacijenata koji su primali lenalidomid nakon ASCT i 0,6 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji nisu primali lenalidomid nakon ASCT).

Rizik od pojave hematoloških SPM mora se uzeti u obzir pre započinjanja terapije lenalidomidom, bilo u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon velike doze melfalana i ASCT. Lekar treba pažljivo da proceni pacijente pre i tokom lečenja, koristeći standardni skrining za kancer radi utvrđivanja pojave SPM i započne terapiju ako je indikovano.

Progresija bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju kod MDS malog ili srednjeg-1 rizika

- Kariotip

Polazne promenjive, uključujući kompleksnu citogenetiku, su povezane sa progresijom bolesti u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju citogenetsku abnormalnost deleciju 5q. U kombinovanoj analizi dva klinička ispitivanja lenalidomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom malog ili srednjeg-1 rizika, oni sa kompleksnom citogenetikom su imali najveći procenjeni dvogodišnji kumulativni rizik za progresiju bolesti u AML (38,6%). Procenjena dvogodišnja stopa progresije bolesti u AML kod pacijenata sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću delecijom 5q bila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću.

Usled toga, odnos koristi i rizika primene lenalidomida kod MDS udruženog sa delecijom 5q i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

- TP53 status

TP53 mutacija je prisutna kod 20 do 25% pacijenata sa MDS malog rizika i delecijom 5q i povezana je sa povećanim rizikom od progresije bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). U naknadnoj analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom malog ili srednjeg-1 rizika (MDS-004), procenjena dvogodišnja stopa progresije bolesti u AML je bila 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 (1% referentne vrednosti intenzivnog bojenja jedra upotrebom imunohistohemijske procene p53 proteina kao zamene za mutacijski status TP53), i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 (p=0,0038) (videti odeljak 4.8).

Druge primarne maligne bolesti kod folikularnog limfoma

U relapsnoj/refraktornoj studiji indolentnog ne-Hodgkinovog limfoma (engl. *Indolent Non Hodgkin Lymphoma*, iNHL) koja je uključivala pacijente sa folikularnim limfomom, nije primećen povećani rizik od SPM-a u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab, u poređenju sa grupom koja je primala placebo/rituksimab. Hematološki SPM AML-a dogodio se u 0,29 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab u poređenju sa 0,29 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab. Stopa incidence hematoloških i solidnih tumorskih SPM (isključujući nemelanomski kancer kože) iznosila je 0,87 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab, u poređenju sa 1,17 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab s medijanom praćenja 30,59 meseci (raspon 0,6 do 50,9 meseci).

Nemelanomski kanceri kože identifikovani su kao rizici i uključuju karcinome skvamoznih ćelija kože ili karcinome bazalnih ćelija kože.

Lekari bi trebalo da prate pacijente zbog razvoja SPM-a. Pri razmatranju lečenja lenalidomidom treba uzeti u obzir i potencijalnu korist lenalidomida i rizik od SPM-a.

Poremećaji funkcije jetre

Insuficijencija jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljena je kod pacijenata lečenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji: prijavljeni su akutna insuficijencija jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, holestatski hepatitis i mešoviti citolitički/holestatski hepatitis. Mehanizam ozbiljne lekom izazvane hepatotoksičnosti ostaje nepoznat, iako u nekim slučajevima faktori rizika mogu biti prethodno postojeća virusna bolest jetre, povećane početne vrednosti enzima jetre i moguće lečenje antibioticima.

Često su prijavljeni abnormalni rezultati testova funkcije jetre, a uglavnom su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida lečenja. Nakon povratka parametara na početne vrednosti može se razmotriti primena manje doze.

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. Važno je prilagoditi dozu pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega kako bi se izbegle određene vrednosti u plazmi koje mogu povećati rizik od pojačanih hematoloških neželjenih dejstava ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se praćenje funkcije jetre, naročito u slučaju prethodne ili istovremene virusne infekcije jetre ili kada se lenalidomid kombinuje sa lekovima za koje je utvrđeno da su povezani sa disfunkcijom jetre.

Infekcija sa i bez neutropenije

Pacijenti sa multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju. Veća stopa infekcija primećena je pri primeni lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom nego pri primeni MPT (melfalan, prednizon i talidomid) kod pacijenata sa NDMM koji ne ispinjavaju uslove za transplantaciju, i uz održavanje lenalidomidom u poređenju sa placebom kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT. Infekcije $\geq$ stepena 3 javile su se u prisustvu neutropenije kod manje od jedne trećine pacijenata. Pacijente sa poznatim faktorima rizika za infekcije treba pomno pratiti. Svim pacijentima treba savetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, groznica itd.) što pre potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanju ozbiljnost.

Virusna reaktivacija

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije virusa kod pacijenata koji su primali lenalidomid, uključujući ozbiljne slučajeve reaktivacije virusa herpes zostera ili virusa hepatitisa B (HBV).

Neki od slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije virusa herpes zostera rezultirali su diseminacijom herpes zostera, meningitisom izazvanim herpes zosterom ili oftalmičkim herpes zosterom, što je zahtevalo privremen ili trajni prekid terapije lenalidomidom i odgovarajuće antivirusno lečenje.

Reaktivacija virusa hepatitisa B je retko prijavljena kod pacijenata koji su primali lenalidomid, a koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B (HBV). U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutne insuficijencije jetre rezultujući prekidom terapije lenalidomidom i adekvatnom antivirusnom terapijom. Status infekcije virusom hepatitisa B bi trebalo da se utvrdi pre započinjanja terapije lenalidomidom. Kod pacijenata koji imaju pozitivan test HBV infekcije, preporučuje se konsultacija sa lekarom specijalistom za lečenje infekcije hepatitisom B. Potreban je oprez pri primeni lenalidomida kod pacijenata koji su prethodno inficirani HBV-om, uključujući pacijente koji su anti-HBc pozitivni ali HBsAg negativni. Ove pacijente je neophodno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom terapije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su pri primeni lenalidomida. PML je bila zabeležena nekoliko meseci do nekoliko godina nakon terapije lenalidomidom. Ovi slučajevi su generalno bili zabeleženi kod pacijenata koji su istovremeno primali deksametazon, ili su predhodno lečeni nekom drugom imunosupresivnom hemioterapijom. Lekari treba da prate pacijente u redovnim intervalima i treba da razmotre PML u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihevioralnim znacima ili simptomima. Pacijente takođe treba savetovati da obaveste svog partnera ili negovatelja o svojoj terapiji, jer oni mogu primetiti simptome kojih pacijent nije svestan.

Procena za PML treba da se zasniva na neurološkom pregledu, snimanju mozga magnetnom rezonancom i analizi cerebrospinalne tečnosti na humani polio virus (eng. *human polyomavirus- John Cunningham virus* JCV) DNK lančanom reakcijom polimeraze (PCR) ili biopsijom mozga sa testiranjem na JCV. Negativan test na JCV ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procenjivanje pacijenta mogu biti potrebni ukoliko se ne može postaviti alternativna dijagnoza.

Ukoliko se sumnja na PML, dalja primena lenalidomida se mora prekinuti dok se PML ne isključi. Ukoliko se PML potvrdi, lenalidomid se mora trajno prekinuti.

Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom

Postojala je veća stopa intolerancije (neželjene reakcije stadijuma 3 ili 4, ozbiljne neželjene reakcije, prekid terapije) kod pacijenata starijih od 75 godina, ISS stadijum 3, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 mL/min kada se lenalidomid primenjuje u kombinaciji. Pacijente treba pažljivo proceniti zbog njihove sposobnosti da tolerišu lenalidomid u kombinaciji, uzimajući u obzir starost, ISS stadijum 3, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 mL/min (videti odeljak 4.2 i 4.8).

Katarakta

Veća učestalost katarakte prijavljena je kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, naročito ako se koristi u dužem vremenskom periodu. Preporučuje se redovno praćenje vida.

Intolerancija na laktozu

Lek Mundus sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda, sadrži boju FD&C Blue #1 (E133), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Eritropoetske lekove ili druge lekove koji mogu povećati rizik od tromboze, kao što je hormonska supstituciona terapija, treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su na terapiji lenalidomidom i deksametazonom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Oralni kontraceptivi

Nisu rađene studije interakcija sa oralnim kontraceptivima. Lenalidomid ne indukuje enzime. U *in vitro* studiji na humanim hepatocitima, lenalidomid testiran u različitim koncentracijama nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Zato se ne očekuje redukovana efikasnost lekova, uključujući oralne kontraceptive, ukoliko se lenalidomid primenjuje sam. Međutim, poznato je da je deksametazon slab do umeren induktor enzima CYP3A4 i verovatno može uticati i na druge enzime i transportere. Ne može se isključiti mogućnost da efikasnost oralnih kontraceptiva bude smanjena tokom lečenja. Moraju se preduzeti efikasne mere za sprečavanje trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Varfarin

Istovremena primena ponovljenih doza od 10 mg lenalidomida nije imala uticaj na farmakokinetiku pojedinačne doze R- i S-varfarina. Istovremena primena pojedinačne doze od 25 mg varfarina nije imala uticaja na farmakokinetiku lenalidomida. Međutim, nije poznato da li postoji interakcija tokom kliničke primene (istovremena terapija deksametazonom). Deksametazon je slab do umeren induktor enzima i njegov uticaj na varfarin nije poznat. Savetuje se pažljivo praćenje koncentracije varfarina tokom terapije.

Digoksin

Istovremena primena lenalidomida u dozi od 10 mg jednom dnevno i digoksina (0,5 mg, pojedinačna doza) je povećala koncentraciju digoksina u plazmi za 14% uz interval pouzdanosti CI (engl. *confidence interval*) od 90% [0,52%- 28,2%]. Nije poznato da li će efekat biti drugačiji u kliničkoj primeni (veće doze lenalidomida i istovremena primena deksametazona). Zato se savetuje praćenje koncentracije digoksina tokom terapije lenalidomidom.

Statini

Postoji povećan rizik od rabdomiolize kada se statini primenjuju sa lenalidomidom, koji može da bude jednostavno aditivan. Neophodno je intenzivno kliničko i laboratorijsko praćenje pacijenata, naročito tokom prvih nedelja lečenja.

Deksametazon

Istovremena primena pojedinačne doze ili ponovljenih doza deksametazona (40 mg jedanput dnevno) nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku ponovljenih doza lenalidomida (25 mg jedanput dnevno).

Interakcije sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

In vitro, lenalidomid je supstrat P-gp-a, ali nije inhibitor P-gp-a. Istovremena primena ponovljenih doza snažnog inhibitora P-gp-a hinidina (600 mg, dva puta dnevno) ili umerenog inhibitora/supstrata P-gp-a temsirolimusa (25 mg), nema klinički značajan efekat na farmakokinetiku lenalidomida (25 mg). Istovremena primena lenalidomida ne menja farmakokinetiku temsirolimusa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Zbog teratogenog potencijala, lenalidomid mora biti propisan u sklopu Programa prevencije trudnoće (videti odeljak 4.4), osim u slučaju kada postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nema potencijal da rađa.

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne mere kontracepcije. Ukoliko žena na terapiji lenalidomidom zatrudni, terapija se mora prekinuti i pacijentkinju treba uputiti lekaru koji je specijalizovan ili ima iskustva u teratologiji na pregled i savetovanje. Ukoliko partnerka muškarca koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se da se partnerka uputi lekaru koji je specijalizovan ili ima iskustva u teratologiji na pregled i savetovanje.

Lenalidomid je tokom terapije prisutan u semenoj tečnosti u izuzetno malim koncentracijama, a nije ga moguće detektovati u semenoj tečnosti 3 dana nakon prestanka uzimanja ove aktivne supstance kod zdravih ispitanika (videti odeljak 5.2). Kao mera opreza i imajući u vidu posebne populacije sa produženim poluvremenom eliminacije kao što je kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid treba da koriste kondome tokom trajanja terapije, za vreme prekida lečenja i nedelju dana nakon prestanka lečenja ukoliko je njihova partnerka trudna ili je u reproduktivnom periodu i ne koristi kontracepciju.

Trudnoća

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena supstanca za čoveka, koja izaziva ozbiljne životno ugrožavajuće urođene anomalije.

Lenalidomid je kod majmuna doveo do malformacija sličnih kao što su one opisane kod talidomida (videti odeljak 5.3). Stoga, teratogeni efekat lenalidomida je očekivan i lenalidomid je kontraindikovano u periodu trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se lenalidomid izlučuje u majčino mleko. Zbog toga dojenje treba prekinuti tokom terapije lenalidomidom.

Plodnost

Ispitivanje uticaja lenalidomida na plodnost kod pacova u dozama do 500 mg/kg (približno 200-500 puta većim od humanih doza od 25 mg, odnosno 10 mg, na osnovu telesne površine) nije pokazalo neželjene efekte na plodnost i parentalnu toksičnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Mundus ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zamor, ošamućenost, pospanost, vrtoglavica i zamućen vid su prijavljeni pri upotrebi lenalidomida. Zato se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji si bili podvrgnuti ASCT lečeni terapijom održavanja lenalidomidom

Primenjen je konzervativan pristup u određivanju neželjenih dejstava iz studije CALGB 100104. Neželjena dejstva opisana u Tabeli 1 uključuju događaje prijavljene nakon HDM/ASCT kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza koje ja identifikovala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje na to da učestalosti opisane u Tabeli 1 mogu biti veće od stvarno uočenih tokom perioda terapije održavanja. U IFM studiji 2005-02, neželjena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Ozbiljna neželjena dejstva primećena češće ($\geq 5\%$) pri primeni terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bila:

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

U studiji IFM 2005-02, češće primećena neželjena dejstva kod terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bila: neutropenija (60,8%), bronhitis (47,4%), dijareja (38,9%), nazofaringitis (34,8%), mišićni spazmi (33,4%), leukopenija (31,7%), astenija (29,7%), kašalj (27,3%), trombocitopenija (23,5%), gastroenteritis (22,5%) i pireksija (20,5%).

U studiji CALGB 100104, češće primećena neželjena dejstva kod terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bila: neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), dijareja (54,5% [46,4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcije gornjih disajnih puteva (26,8% [26,8%]), zamor (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, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

U SWOG S0777 studiji, ozbiljna neželjena dejstva primećena češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u kombinaciji sa intravenski primenjenim bortezomibom i deksametazonom, nego sa lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom bila su:

- hipotenzija (6,5%) • infekcija pluća (5,7%) • dehidracija (5,0%)

Neželjena dejstva primećena češće sa lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, nego sa lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom bila su: zamor (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, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa malom dozom deksametazona

Ozbiljna neželjena dejstva primećena češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u kombinaciji sa malom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bila su:

- pneumonija (9,8%)
- insuficijencija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju) (6,3%)

Neželjena dejstva primećena češće sa Rd ili Rd18 nego sa MPT bila su: dijareja (45,5%), zamor (32,8%), bol u leđima (32,0%), astenija (28,2%), nesanica (27,6%), osip (24,3%), smanjen apetit (23,1%), kašalj (22,7%), pireksija (21,4%) i mišićni spazmi (20,5%).

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

Ozbiljna neželjena dejstva primećena češće ($\geq 5\%$) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je sledio placebo (MPp+p), bila su:

- febrilna neutropenija (6,0%)
- anemija (5,3%)

Neželjena dejstva primećena češće sa MPR+R ili MPR+p nego sa 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%), kašalj (24,0%), smanjen apetit (23,7%) i astenija (22,0%).

Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

U dve placebo kontrolisane studije faze 3, 353 pacijenta sa multiplim mijelomom je primalo kombinaciju lenalidomid/deksametazon, a 351 pacijent je primao kombinaciju placebo/deksametazon.

Najozbiljnija neželjena dejstva primećena češće pri primeni kombinacije lenalidomid/deksametazon nego pri primeni kombinacije placebo/deksametazon, bila su:

- venska tromboembolija (duboka venska tromboza i plućna embolija) (videti odeljak 4.4)
- neutropenija stepena 4 (videti odeljak 4.4)

Primećena neželjena dejstva koja su se pojavila češće prilikom primene lenalidomida i deksametazona nego kod primene placeba i deksametazona u udruženim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i MM-010) bila su: zamor (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 sindrom

Sveukupni bezbednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima je zasnovan na podacima za ukupno 286 pacijenata uključenih u jednu studiju faze 2 i jednu studiju faze 3 (videti odeljak 5.1). U fazi 2, svih 148 pacijenata su bili na terapiji lenalidomidom. U studiji faze 3, 69 pacijenata je bilo na terapiji lenalidomidom od 5 mg, 69 pacijenata je bilo na terapiji lenalidomidom od 10 mg i 67 pacijenata je primalo placebo tokom duplo slepe faze studije.

Većina neželjenih dejstava se javila tokom prvih 16 nedelja terapije lenalidomidom.

Ozbiljna neželjena dejstva uključuju:

- vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza, plućna embolija) (videti odeljak 4.4)
- neutropeniju stepena 3 i 4, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju stepena 3 i 4 (videti odeljak 4.4)

Najčešće primećena neželjena dejstva, koja su se u studiji faze 3 češće pojavljivala kod grupa koje su primale lenalidomid nego u kontrolnoj grupi, bila su: neutropenija (76,8%), trombocitopenija (46,4%), dijareja (34,8%), konstipacija (19,6%), mučnina (19,6%), svrab (25,4%), osip (18,1%), zamor (18,1%) i grčevi mišića (16,7%).

Folikularni limfom

Sveukupni bezbedonosni profil lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom kod pacijenata sa prethodno lečenim folikularnim limfomom zasniva se na podacima za 294 bolesnika iz randomizovane, kontrolisane studije faze 3 NHL-007. Osim toga, u tablicu 5 uključena su neželjena dejstva iz podržavajuće studije NHL-008.

Ozbiljna neželjena dejstva uočena najčešće (s razlikom od najmanje 1 procentualnog boda) u ispitivanju NHL-007 u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab u poređenju sa grupom koja je primala placebo/rituksimab bila su:

- febrilna neutropenija (2,7%)
- plućna embolija (2,7%)
- pneumonija (2,7%)

U studiji NHL-007 neželjena dejstva češće uočena u grupi lenalidomid/rituksimab u poređenju sa grupom placebo/rituksimab (sa najmanje 2% većom učestalošću među grupama) bila su neutropenija (58,2%), dijareja (30,8%), leukopenija (28,8%), konstipacija (21,9%), kašalj (21,9%) i zamor (21,9%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva koja su primećena kod pacijenata lečenih lenalidomidom navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su

navedena prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U tabelama u nastavku neželjena dejstva su navedena u okviru odgovarajuće kategorije na osnovu najveće učestalosti koja je primećena u nekom od glavnih kliničkih ispitivanja.

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

Sledeća tabela je dobijena na osnovu podataka sakupljenih tokom NDMM studija kod pacijenata koji su bili podvrgnuti ASCT lečenih terapijom održavanja lenalidomidom. Podaci nisu prilagođeni za duže trajanje lečenja u grupama koje su dobijale lenalidomid do progresije bolesti u poređenju sa grupama koje su dobijale placebo u pivotalnim studijama za multipli mijelom (videti odeljak 5.1).

Tabela 1: Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih terapijom održavanja lenalidomidom

MedDRA klasifikacija sistema organa/Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. do 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> pneumonije ^{◊,a} , infekcija gornjih disajnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis [◊] , influenca [◊] , gastroenteritis [◊] , sinuzitis, nazofaringitis, rinitis <u>Često</u> infekcija [◊] , infekcija urinarnog trakta ^{◊*} , infekcija donjih disajnih puteva, infekcija pluća	<u>Veoma često</u> pneumonije ^{◊,a} neutropenijska infekcija <u>Često</u> sepsa ^{◊,b} , bakterijemija, infekcija pluća [◊] , bakterijska infekcija donjih disajnih puteva, Bronhitis [◊] , influenca [◊] , gastroenteritis [◊] , herpes zoster [◊] , infekcija
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> mijelodisplastični sindrom ^{◊*}	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^,◊} febrilna neutropenija ^{^,◊} trombocitopenija ^{^,◊} , anemija leukopenija [◊] limfopenija	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^,◊} , febrilna neutropenija ^{^,◊} , trombocitopenija ^{^,◊} , anemija, leukopenija [◊] , limfopenija <u>Često</u> pancitopenija [◊]
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> hipokalemija	<u>Često</u> hipokalemija dehidracija
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> parestezija <u>Često</u> periferna neuropatija ^c	<u>Često</u> glavobolja
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> plućna embolija ^{◊*}	<u>Često</u> duboka venska tromboza ^{^,◊,d}

Respiratorni, torakalni i medijstinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> kašalj <u>Često</u> dispneja [◇] rinoreja	<u>Često</u> dispneja [◇]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> dijareja konstipacija bol u abdomenu mučnina <u>Često</u> povraćanje bol u gornjem abdomenu	<u>Često</u> dijareja, povraćanje mučnina
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Veoma često</u> abnormalni rezultati ispitivanja funkcije jetre	<u>Često</u> abnormalni rezultati ispitivanja funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> osip suva koža	<u>Često</u> osip pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> mišićni spazmi <u>Često</u> mijalgija bol u mišićno-koštanom tkivu	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> umor astenija pireksija	<u>Često</u> umor astenija

[◇] Neželjena dejstva prijavljena kao ozbiljna u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT

* Odnosi se samo na ozbiljna neželjena dejstva

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

^a “Pneumonije” je kombinovani termin za neželjena dejstva koji uključuje sledeće preporučene termine: 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 termin za neželjena dejstva koji uključuje sledeće preporučene termine: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa

^c “Periferna neuropatija” je kombinovani termin za neželjena dejstva koji uključuje sledeće preporučene termine: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija

^d “Duboka venska tromboza” je kombinovani termin za neželjena dejstva koji uključuje sledeće preporučene termine: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza

Sažet tabelarni prikaz neželjenih dejstava za kombinovanu terapiju multiplog mijeloma (MM)

Sledeća tabela je dobijena na osnovu podataka prikupljenih tokom studija u kojima je multipli mijelom lečen kombinovanom terapijom. Podaci nisu prilagođeni za duže trajanje lečenja u grupama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti u poređenju sa grupama koje su primale komparator u pivotalnim studijama za multipli mijelom (videti odeljak 5.1).

Tabela 2: Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, deksametazonom ili sa melfalanom i prednizonom

MedDRA klasifikacija sistema organa/Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost
--	----------------------------------	---

Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> pneumonija^{◊,◊◊} infekcije gornjih disajnih puteva[◊] bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊] rinitis <u>Često</u> sepsa^{◊,◊◊} infekcija pluća^{◊◊}, infekcija urinarnog trakta^{^,◊,*}, sinuzitis[◊]	<u>Često</u> pneumonija^{◊,◊◊} bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊] celulitis[◊] sepsa^{◊,◊◊} infekcija pluća^{◊◊} bronhitis[◊] infekcija respiratornog trakta^{◊◊} infekcije urinarnog trakta^{◊◊} infektivni enterokolitis
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Povremeno</u> karcinom bazalnih ćelija^{^,◊} kancer skvamoznih ćelija kože^{^,◊,*}	<u>Često</u> akutna mijeloidna leukemija[◊] mijelodisplastični sindrom[◊] karcinom skvamoznih ćelija kože^{^,◊,*} <u>Povremeno</u> akutna leukemija T-ćelija[◊] karcinom bazalnih ćelija^{^,◊} sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> neutropenija^{^,◊,◊◊} trombocitopenija^{^ ◊,◊◊} anemija[◊] hemoragijski poremećaj[^] leukopenije limfopenija <u>Često</u> febrilna neutropenija^{^,◊} pancitopenija <u>Povremeno</u> hemoliza, autoimuna hemolitička anemija hemolitička anemija	<u>Veoma često</u> neutropenija^{^,◊,◊◊} trombocitopenija^{^,◊,◊◊} anemija[◊] leukopenije limfopenija <u>Često</u> febrilna neutropenija^{^,◊} pancitopenija[◊] hemolitička anemija <u>Povremeno</u> hiperkoagulacija koagulopatija
Poremećaji imunskog sistema	<u>Povremeno</u> preosetljivost [^]	
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> hipokalemija^{◊,◊◊} hiperglikemija hipoglikemija[◊] hipokalcemija[◊] hiponatremija[◊] dehidracija^{◊◊} smanjeni apetit^{◊◊} smanjena telesna masa <u>Često</u> hipomagnezijemija	<u>Često</u> hipokalemija^{◊,◊◊} hiperglikemija hipokalcemija[◊] dijabetes melitus[◊] hipofosfatemija hiponatremija[◊] hiperurikemija giht dehidracija^{◊◊} smanjeni apetit^{◊◊} smanjena telesna masa

	hiperurikemija hiperkalcemija ⁺	
Psihijatrijski poremećaji	<u>Veoma često</u> depresija nesanica <u>Povremeno</u> gubitak libida	<u>Često</u> depresija nesanica
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> periferne neuropatije ^{◊◊} parestezija, vrtoglavica ^{◊◊} tremor poremećaj osećaja čula ukusa glavobolja <u>Često</u> ataksija poremećaj ravnoteže sinkopa ^{◊◊} neuralgija dizestezija	<u>Veoma često</u> periferne neuropatije ^{◊◊} <u>Često</u> cerebrovaskularni događaj [◊] vrtoglavica ^{◊◊} sinkopa ^{◊◊} neuralgija <u>Povremeno</u> intrakranijalno krvarenje [^] tranzitorni ishemijski atak cerebralna ishemija
Poremećaji oka	<u>Veoma često</u> katarakte zamućen vid <u>Često</u> smanjena oštrina vida	<u>Često</u> katarakta <u>Povremeno</u> slepilo
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> gluvoća (uključujući oslabljen sluh) tinitus	
Kardiološki poremećaji	<u>Često</u> atrijalna fibrilacija ^{◊,◊◊} bradikardija <u>Povremeno</u> aritmija produženje QT intervala atrijalno treperenje ventrikularne ekstrasistole	<u>Često</u> infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^ ◊} atrijalna fibrilacija ^{◊,◊◊} kongestivna srčana insuficijencija [◊] tahikardija insuficijencija srca ^{◊,◊◊} ishemija miokarda [◊]
Vaskularni poremećaji	<u>Veoma često</u> venski tromboembolijski događaji [^] prvenstveno duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^, ◊,◊◊} hipotenzija ^{◊◊} <u>Često</u> hipertenzija ekhimoza [^]	<u>Veoma često</u> venski tromboembolijski događaji [^] , prvenstveno duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^, ◊,◊◊} <u>Često</u> vaskulitis hipotenzija ^{◊◊} hipertenzija <u>Povremeno</u> ishemija periferna ishemija, intrakranijalna venska sinusna tromboza
Respiratorni, torakalni	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>

i medijastinalni poremećaji	dispneja ^{◊,◊◊} epistaksa [^] kašalj <u>Često</u> disfonija	respiratorni distres [◊] dispneja ^{◊,◊◊} pleuralni bol ^{◊◊} hipoksija ^{◊◊}
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> dijareja ^{◊,◊◊} konstipacija [◊] abdominalni bol ^{◊◊} mučnina povraćanje ^{◊◊} dispepsija suva usta stomatitis <u>Često</u> gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, krvarenje iz hemoroida, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje desni) [^] ◊◊ disfagija <u>Povremeno</u> kolitis zapaljenje slepog creva	<u>Često</u> gastrointestinalno krvarenje ^{^, ◊,◊◊} opstrukcija tankog creva ^{◊◊} dijareja ^{◊◊} konstipacija [◊] abdominalni bol ^{◊◊} nauzeja povraćanje ^{◊◊}
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Veoma često</u> povećanje vrednosti alanin aminotransferaze povećanje vrednosti aspartat aminotrasferaze <u>Često</u> hepatocelularna povreda ^{◊◊} abnormalni testovi funkcije jetre [◊] hiperbilirubinemija <u>Povremeno</u> insuficijencija jetre [^]	<u>Često</u> holestaza [◊] hepatotoksičnost hepatocelularna povreda ^{◊◊} povećanje vrednosti alanin aminotransferaze abnormalni testovi funkcije jetre [◊] <u>Povremeno</u> insuficijencija jetre [^]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> osipi ^{◊◊} pruritus <u>Često</u> urtikarija hiperhidroza suva koža hiperpigmentacija kože ekcem eritem <u>Povremeno</u> Osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim	<u>Često</u> osipi ^{◊◊} <u>Povremeno</u> osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{◊◊}

	simptomima ^{◊◊} promena boje kože fotosenzitivna reakcija	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> mišićna slabost ^{◊◊} mišićni spazmi bol u kostima [◊] bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}) bol u ekstremitetima mialgija atralgija <u>Često</u> oticanje zglobova	<u>Često</u> mišićna slabost ^{◊◊} bol u kostima [◊] bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}) <u>Povremeno</u> oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Veoma često</u> renalna insuficijencija (uključujući akutnu insuficijenciju) ^{◊,◊◊} <u>Često</u> hematurija [^] retencija urina urinarna inkontinencija <u>Povremeno</u> stečeni Fankonijev sindrom	<u>Povremeno</u> renalna tubularna nekroza
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Često</u> erektilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> zamor ^{◊,◊◊} edem (uključujući periferni edem) pireksija ^{◊,◊◊} astenija sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, mialgiju, mišićno-koštani bol, glavobolju i drhtavicu) <u>Često</u> bol u grudima ^{◊,◊◊} letargija	<u>Veoma često</u> zamor ^{◊,◊◊} <u>Često</u> edem, periferni pireksija ^{◊,◊◊} astenija
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi <u>Često</u> povećane vrednosti C-reaktivnog proteina	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Često</u> pad kontuzija [^]	

^{◊◊}Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa NDMM, koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa borteomibom i deksametazonom.

[^]Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

◊ Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma, lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom ili sa melafalanom i prednizonom.

*Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije leka

* Kancer skvamoznih ćelija kože prijavljen je u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa prethodno lečenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom

** Karcinom skvamoznih ćelija kože prijavljen je u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom.

Sažet tabelarni prikaz neželjenih dejstava za monoterapiju

Sledeće tabele su dobijene na osnovu podataka prikupljenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi lečeni monoterapijom.

Tabela 3: Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima lečenih lenalidomidom#

MedDRA klasifikacija sistema organa / Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) ◊	<u>Veoma često</u> pneumonija ◊ <u>Često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) ◊ bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> trombocitopenija [^] , ◊ neutropenija [^] leukopenije	<u>Veoma često</u> trombocitopenija [^] ◊ neutropenija [^] ◊ leukopenije <u>Često</u> febrilna neutropenija [^] ◊
Endokrini poremećaji	<u>Veoma često</u> hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> smanjeni apetit <u>Često</u> preopterećenje gvožđem smanjena telesna masa	<u>Često</u> hiperglikemija ◊ smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		<u>Često</u> promena raspoloženja ◊~
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> vrtoglavica glavobolja <u>Često</u> parestezija	
Kardiološki poremećaji		<u>Često</u> akutni infarkt miokarda [^] ◊ atrijalna fibrilacija ◊ insuficijencija srca ◊
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> hipertenzija hematom	<u>Često</u> venski tromboembolijski događaji, prvenstveno duboka venska tromboza i plućna embolija [^] ◊
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> epistaksa [^]	

Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> dijareja abdominalni bol (uključujući gornji deo abdomena) mučnina povraćanje konstipacija <u>Česta</u> suva usta dispepsija	<u>Često</u> dijareja [◇] mučnina zubobolja
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Često</u> abnormalni rezultati testova funkcije jetre	<u>Često</u> abnormalni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> osipi suva koža pruritus	<u>Često</u> osipi pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> mišićni spazmi bol u mišićno-koštanom tkivu (uključujući bol u leđima i bol u ekstremitetima) atralgija mijalgija	<u>Često</u> bol u leđima [◇]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> renalna insuficijencija [◇]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> zamor periferni edem sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mijalgiju, mišićno-koštani bol, glavobolju)	<u>Često</u> pireksija
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		<u>Često</u> pad

[^]Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

[◇] Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljna neželjena dejstva mijelodisplastičnih sindroma

[~]Promene raspoloženja su prijavljene kao često ozbiljno neželjeno dejstvo u studiji faze III mijelodisplastičnih sindroma; nisu prijavljene kao neželjeni događaj stepena 3 ili 4

Algoritam primenjen na uključivanje u Sažetak karakteristika leka: sva neželjena dejstva obuhvaćena algoritmom za studiju faze III su uključena u EU Sažetak karakteristika leka. Za ova neželjena dejstva, dodatno je sprovedena provera njihove učestalost prijavljena prema algoritmu za studiju faze II i ako je učestalost neželjenog dejstva u studiji faze II bila veća nego u studiji faze III, to neželjeno dejstvo je uključeno u EU Sažetak karakteristika leka, a navedena učestalost odgovarala je onoj prijavljenoj u studiji faze II.

[#] Algoritam primenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

- Studija faze III za mijelodisplastični sindrom (duplo slepa bezbednosna populacija, razlika između lenalidomida u dozi 5/10 mg i placeba u početnom režimu doziranja koja se javila kod bar 2 ispitanika)
 - Sva neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja, s tim da je kod $\geq 5\%$ ispitanika bilo u grupi u lečevoj lenalidomidom i da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 2%
 - Sva neželjena dejstva stepena 3 i 4 koja su se pojavila zbog lečenja kod 1% ispitanika u grupi lečevoj lenalidomidom s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%
 - Sva ozbiljna neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja kod 1% ispitanika u grupi lečevoj lenalidomidom s tim da 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
 - Sva neželjena dejstva koja su se pojavili zbog lečenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo lečeno lenalidomidom
 - Sva neželjena dejstva stepena 3 ili 4 koja su se pojavila zbog lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom

- Sva ozbiljna neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom.

Sažet tabelarni prikaz neželjenih dejstava za kombinovanu terapiju Folikularnog limfoma (FL)

Sledeća tabela je dobijena iz podataka prikupljenih tokom glavnih studija (NHL-007 i NHL-008) u kojima su pacijenti sa folikularnim limfomom primali lenalidomid u kombinaciji sa rituksimabom.

Tabela 4. Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa folikularnim limfomom lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom

MedDRA klasifikacija sistema organa / Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> infekcije gornjih respiratornih puteva <u>Često</u> pneumonija [◇] , influenza, bronhitis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta	<u>Često</u> pneumonija [◇] , sepsa [◇] , infekcija pluća, bronhitis, gastroenteritis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, celulitis [◇]
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Veoma često</u> reakcija razbuktavanja tumora [^] <u>Često</u> karcinom skvamoznih ćelija kože [^] ^{◇+}	<u>Često</u> karcinom bazalnih ćelija ^{^◇}
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^◇} anemija [◇] trombocitopenija [^] leukopenija ^{**} limfopenija ^{***}	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^◇} <u>Često</u> anemija [◇] trombocitopenija [^] febrilna neutropenija [◇] pancitopenija leukopenija ^{**} limfopenija ^{***}
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> smanjeni apetit hipokalijemija <u>Često</u> hipofosfatemija dehidracija	<u>Često</u> dehidracija hiperkalcijemija [◇] hipokalijemija hipofosfatemija hiperurikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> depresija nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> glavobolja vrtoglavica <u>Često</u> periferna senzorna neuropatija disgeuzija	<u>Često</u> sinkopa
Kardiološki poremećaji	<u>Povremeno</u> aritmija [◇]	
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u>	<u>Često</u>

	hipotenzija	plućna embolija ^{^,◊} hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> dispneja [◊] kašalj <u>Često</u> orofaringealni bol disfonija	<u>Često</u> dispneja [◊]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Vrlo često</u> bol u abdomenu [◊] dijareja konstipacija mučnina povraćanje dispepsija <u>Često</u> bol u gornjem abdomenu stomatitis suva usta	<u>Često</u> bol u abdomenu [◊] dijareja konstipacija stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> osip* pruritus <u>Često</u> suva koža noćna znojenja eritem	<u>Često</u> osip* pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> mišićni spazmi bol u leđima artralgija <u>Često</u> bol u ekstremitetima mišićna slabost mišićno-koštani bol mijalgija bol u vratu	<u>Često</u> mišićna slabost bol u vratu
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> Akutno oštećenje funkcije bubrega [◊]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> pireksija zamor astenija periferni edem <u>Često</u> drhtavica <u>slabost</u>	<u>Često</u> zamor astenija
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze	

	<u>Često</u> smanjena telesna težina <u>povećanje koncentracije bilirubina</u> <u>u krvi</u>	
--	---	--

^ videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

Algoritam primenjen kod folikularnog limfoma:

Kontrolisano ispitivanje faze 3:

o Neželjena dejstva u ispitivanju NHL-007 - sva neželjena dejstva koji su se pojavila zbog lečenja, s tim da je $\geq 5,0\%$ ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost neželjenih dejstava bila je najmanje 2,0% veća (%) u grupi koja je primala lenalidomid u poređenju sa kontrolnim grupom (sigurnosna populacija)

o Neželjena dejstva stepena 3/4 u ispitivanju NHL-007 - sva neželjena dejstva stepena 3 ili 4 koja su se pojavili zbog lečenja, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u grupi koja je primala lenalidomid bila najmanje 1,0% veća u poređenju sa kontrolnom grupom (sigurnosna populacija)

o Ozbiljna neželjena dejstva u ispitivanju NHL-007 - sva ozbiljna neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab bila najmanje 1,0% veća u poređenju sa kontrolnom grupom (sigurnosna populacija)

Ispitivanje folikularnog limfoma sa jednom grupom, faze 3:

o Neželjena dejstva u ispitivanju NHL-008 - sva neželjena dejstva koja su se pojavila tokom lečenja kod $\geq 5,0\%$ ispitanika

o Neželjena dejstva stepena 3/4 u ispitivanju NHL-008 – sva neželjena dejstva stepena 3/4 koja su se pojavila zbog lečenja prijavljena su kod $\geq 1,0\%$ ispitanika

o Ozbiljna neželjena dejstva u ispitivanju NHL-008 - sva ozbiljna neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja prijavljena su kod $\geq 1,0\%$ ispitanika

◊ neželjena dejstva prijavljena kao ozbiljna u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma

+ Primjenjuje se samo na ozbiljna neželjena dejstva leka

* Osip uključuje preporučene termine: osip i makulopapularni osip

** Leukopenija uključuje preporučene termine: leukopenija i smanjen broj belih krvnih ćelija

*** Limfopenija uključuje preporučene termine: limfopenija i smanjen broj limfocita.

Sažet tabelarni prikaz neželjenih reakcija prijavljenih nakon stavljanja leka u promet

Dodatno prethodno navedenim neželjenim dejstvima primećenih u pivotal kliničkim ispitivanjima, sledeća tabela je dobijena iz podataka prikupljenih nakon stavljanja leka u promet.

Tabela 5: Neželjena dejstva leka nakon stavljanja leka u promet prijavljena kod pacijenata lečenih lenalidomidom

MedDRA klasifikacija sistema organa / Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva lekova/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Nije poznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster i hepatitisa B	<u>Nije poznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster i hepatitisa B
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		<u>Retko</u> sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Nije poznato</u> stečena hemofilija	
Poremećaji imunskog sistema	<u>Retko</u> anafilački reakcija [^] <u>Nije poznato</u> odbacivanje transplantiranog organa	<u>Retko</u> anafilački reakcija [^]
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> hipertireoidizam	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Povremeno</u> plućna hipertenzija	<u>Retko</u> plućna hipertenzija

		<u>Nije poznato</u> intersticijalni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji		<u>Nije poznato</u> pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog creva) [^]
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Nije poznato</u> akutna insuficijencija jetre [^] toksični hepatitis [^] citolitički hepatitis [^] holestatski hepatitis [^] mešoviti citolitički/holestatski hepatitis [^]	<u>Nije poznato</u> akutna insuficijencija jetre [^] toksični hepatitis [^]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<u>Povremeno</u> angioedem <u>Retko</u> Stevens-Johnson-ov sindrom [^] toksična epidermalna nekroliza [^] <u>Nije poznato</u> leukocitoklastični vaskulitis reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima [^]

[^]videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

Opis odabranih neželjenih dejstava

Teratogenost

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena supstanca za čoveka, koja izaziva ozbiljne, životno ugrožavajuće urođene anomalije. Lenalidomid je kod majmuna izazvao malformacije slične onima koje su opisane pri primeni talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, teratogeni efekat kod ljudi je očekivan.

Neutropenija i trombocitopenija

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti ASCT lečeni terapijom održavanja lenalidomidom

Terapija održavanja lenalidomidom nakon ASCT je udružena sa većom učestalošću neutropenije stepena 4 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 neželjeno dejstvo nastalo tokom terapije, dovela je do prekida terapije lenalidomidom kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 i kod 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija stepena 4 je prijavljena sa sličnom učestalošću u grupi koja je primala terapiju održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama koje su bile na terapiji održavanja placebom u obe 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 ASCT je udružena sa većom učestalošću trombocitopenije stepena 3 i 4 u poređenju sa terapijom 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 mijelomom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

Primećena je neutropenija 4 stepena sa manjom učestalošću u RVd grupi u poređenju sa grupom koja je primala Rd terapiju kao komparator (2,7% naspam 5,9%) u SWOG S0777 studiji. Febrilna neutropenija stepena 4 je primećen sa sličnom učestalošću u RVd grupi u poređenju sa Rd grupom (0,0% prema 0,4%).

Trombocitopenije stepena 3 i 4 primećen je velikoj meri u RVd grupi, nego u Rd grupi (17,2% prema 9,4%).

- Novodijagnostikovani multipli mijelomom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa manjom učestalošću neutropenije stepena 4 (8,5% za Rd i Rd18), u poređenju sa MPT-om (15%). Febrilna neutropenija stepena 4 primećena je retko (0,6% za Rd i Rd18 u poređenju sa 0,7% za MPT).

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa manjom učestalošću trombocitopenije stepena 3 i 4 (8,1% za Rd i Rd18) u poređenju za MPT-om (11%).

- Novodijagnostikovani multipli mijelomom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom udružena je sa većom učestalošću neutropenije stepena 4 (34,1% za MPR+R/MPR+p) u poređenju za MPp+p (7,8%). Primećena je veća učestalost febrilne neutropenije stepena 4 (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 stepena 3 i 4 (40,4% kod pacijenata lečenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa MPp+p (13,7%).

- Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom je udružena sa većom incidencom neutropenije stepena 4 (5,1 % kod pacijenata koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,6 % kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon). Epizode febrilne neutropenije stepena 4 su primećene retko (0,6 % kod pacijenata koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0 % kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom je udružena sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 i 4 (9,9 % odnosno 1,4 % kod pacijenata koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 2,3 % odnosno 0,0 % kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

- Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromima

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima, lenalidomid je udružen sa većom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 (74,6% kod pacijenata koji su primali lenalidomid u poređenju sa 14,9% pacijenata koji su primali placebo u studiji faze III). Epizode febrilne neutropenije stepena 3 i 4 su primećene kod 2,2% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 0,0% pacijenata koji su primali placebo. Lenalidomid je udružen sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 ili 4 (37% kod pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 1,5% kod pacijenata koji su primali placebo u studiji faze III).

- Pacijenti s folikularnim limfomom

Kombinacija lenalidomida sa rituksimabom kod folikularnog limfoma povezana je sa većom stopom neutropenije stepena 3 ili 4 (50,7% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/rituksimabom u poređenju sa

12,2% kod pacijenata lečenih placebo/rituksimabom). Svi slučajevi neutropenije stepena 3 ili 4 bili su reverzibilni nakon prekida terapije, smanjenja doze i/ili potpunih mera faktorima rasta. Uz to, febrilna neutropenija retko je primećena (2,7% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/rituksimabom u poređenju sa 0,7% kod pacijenata lečenih placebo/rituksimabom).

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

- Venska tromboembolija

Povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije je povezan sa upotrebom lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, a u manjem obimu kod pacijenata lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom ili kod pacijenata sa multiplim mijelomom i mijelodisplastičnim sindromima lečenih lenalidomidom kao monoterapijom (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna istorija duboke venske tromboze, takođe može povećati rizik od tromboze kod tih pacijenata.

- Infarkt miokarda

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid je prijavljen infarkt miokarda, naročito kod onih sa poznatim faktorima rizika.

- Hemoragijski poremećaji

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

- Alergijske reakcije i ozbiljne reakcije na koži

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosetljivosti uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i ozbiljne reakcije na koži, uključujući SJS, TEN i DRESS. U literaturi je prijavljena mogućnost pojave ukrštene reakcije između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa istorijom ozbiljnog osipa udruženog sa primenom talidomida ne smeju primati lenalidomid (videti odeljak 4.4).

- Druge primarne maligne bolesti

U kliničkim ispitivanjima kod prethodno lečenih pacijenata sa mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnim grupama, uglavnom obuhvataju karcinom bazalnih ćelija ili kancer skvamoznih ćelija kože.

Akutna mijeloidna leukemija (AML)

- Multipli mijelom

Primećeni su slučajevi AML u kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon velike doze melfalana i ASCT (videti odeljak 4.4). Ovaj porast nije primećen u kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindrom

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku i TP53 mutacije su povezane sa progresijom bolesti kod pacijenata sa AML koji su zavisni od transfuzija i koji imaju prisutnu deleciju 5q (videti odeljak 4.4). Procenjeni dvogodišnji kumulativni rizik od progresije bolesti u AML iznosio je 13,8% kod pacijenata sa izolovanom delecijom 5q u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom, i 38,6% kod pacijenata sa kompleksnim kariotipom.

U naknadnoj analizi kliničkog ispitivanja lenalomidom kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom procenjena dvogodišnja stopa progresije u AML je bila 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, manja stopa progresije bolesti u AML je primećena kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor nezavisno od transfuzije (11,1%) u poređenju sa pacijentima kod kojih odgovora nije postignut (34,8%).

- Poremećaj funkcije jetre

Nakon stavljanja leka u promet prijavljena su sledeća neželjena dejstva (učestalost nepoznata): akutna insuficijencija jetre iolestaza (oba sa mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mešoviti citolitičko/olestatski hepatitis.

- Rabdomioliza

Primećeni su retki slučajevi rabdomiolize, neki od njih kod primene lenalidomidom sa statinima.

- Poremećaji funkcije štitaste žlezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma (videti odeljak 4.4 Poremećaji funkcije štitaste žlezde).

- Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

U studiji NHL-007, TFR je prijavljena kod 19/146 (13,0%) pacijenata u grupi lenalidomid/rituksimab u poređenju sa 1/148 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala placebo/rituksimab. Većina TFR-a (18 od 19) primećenih u grupi sa lenalidomidom/rituksimabom dogodila se tokom prva dva ciklusa lečenja. Kod jednog pacijenta sa FL u grupi sa lenalidomidom/rituksimabom javila se TFR 3. stepena u odnosu na grupu koja je primala placebo/rituksimab u kojoj nije prijavljena ni kod jednog pacijenta. U studiji NHL-008, 7/177 (4,0%) pacijenata sa FL razvilo je TFR; (u 3 izveštaja bile su stepena 1, a u 4 izveštaja stepena ozbiljnosti 2); dok se 1 izveštaj smatrao ozbiljnim. U studiji NHL-007, TLS se pojavio kod 2 pacijenta sa FL (1,4%) u grupi lenalidomid/rituksimab, nije se pojavio ni kod jednog pacijenta u grupi koja je primala placebo/rituksimab; niti jedan pacijent nije imao neželjeno dejstvo 3 ili 4 stepena. TLS se pojavio kod 1 pacijenta sa FL (0,6%) u studiji NHL-008. Ovaj pojedinačni događaj identifikovan je kao ozbiljno neželjeno dejstvo 3. stepena. U ispitivanju NHL-007 nijedan pacijent nije morao prekinuti terapiju lenalidomidom/rituksimabom zbog pojave TFR ili TLS.

- Gastrointestinalni poremećaji

Tokom terapije lenalidomidom prijavljene su gastrointestinalne perforacije. Gastrointestinalne perforacije mogu dovesti to septičnih komplikacija i mogu biti povezane sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifično iskustvo u zbrinjavanju pacijenata kod kojih je došlo do predoziranja lenalidomidom, mada su u ispitivanjima raspona doza neki pacijenti bili izloženi dozama do 150 mg, a u ispitivanjima pojedinačne doze neki pacijenti su bili izloženi dozama do 400 mg. Glavni toksični efekti koji su ograničavali dozu lenalidomida bili su uglavnom hematološki. U slučaju predoziranja savetuju se suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva; ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX04

Mehanizam dejstva

Lenalidomid se direktno vezuje na cereblon, komponentu kulin- ring E3 kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 (DDB1) koji se veže na oštećeno mesto deoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1). U hematopoetskim ćelijama, lenalidomid vezivanjem za cereblon regrutuje proteine supstrate Aiolos i Ikaros koji su limfocitni transkripcioni faktori, što vodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, a rezultat su citotoksični i imunomodulatorni efekti.

Tačnije, lenalidomid inhibira proliferaciju i pojačava apoptozu određenih hematopoetskih tumorskih ćelija (uključujući tumorske plazma ćelije multiplog mijeloma, tumorske ćelije folikularnog limfoma i one sa delecijom hromozoma 5), pojačava imunitet posredovan T-ćelijama i ćelijama prirodnim ubicama (engl. *Natural Killer*, NK) i povećava broj NK ćelija, T ćelija i NK T ćelija. U slučaju mijelodisplastičnih sindroma sa delecijama hromozoma 5 (del(5q)), pokazalo se da lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon tako što povećava apoptozu ćelija sa delecijom 5q.

Kombinacija lenalidomida i rituksimaba povećava ćelijsku citotoksičnosti zavisnu od antitela (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i direktnu apoptozu tumora u ćelijama folikularnog limfoma.

Mehanizam delovanja lenalidomida takođe uključuje dodatne aktivnosti kao što su antiangiogena i proeritropoetska svojstva. Lenalidomid inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelних ćelija i formiranje mikro krvnih sudova, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina putem CD34⁺ hematopoetskih matičnih ćelija i inhibira stvaranje proinflamatornih citokina u monocitima (npr. TNF- α i IL-6).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost lenalidomida je procenjena u pet ispitivanja faze III kod novodijagnostikovanog multiplog mijeloma, dva ispitivanja faze III kod relapsa refraktornog multiplog mijeloma, jednog ispitivanja faze III i jednog ispitivanja faze II kod mijelodisplastičnog sindroma i jednog ispitivanja faze III i faze IIb kod iNHL, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnostikovani multipli mijelom

- Terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji su bili podvrgnuti ASCT

Efikasnost i bezbednost terapije održavanja lenalidomidom je procenjena u dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze 3 sa dve paralelne grupe pacijenata: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB100104

Pacijenti između 18 i 70 godina starosti sa aktivnim multiplim mijelomom koji zahteva lečenje i bez prethodne progresije nakon početne terapije su bili prikladni.

Pacijenti su bili randomizovani 1:1 unutar 90-100 dana nakon ASCT, u grupe koje su kao terapiju održavanja primale lenalidomidom ili placebo. Doza održavanja je bila 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana 28-dnevnih ciklusa koje se ponavljaju (sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava ovu dozu), a terapija je trajala bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u studiji bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrtnog ishoda, šta god se prvo dogodilo. Studija nije omogućila ishod ukupnog preživljavanja. Ukupno je randomizovano 460 pacijenata: 231 pacijent u grupu lenalidomida i 229 pacijenata u grupu placeba. Demografski podaci i s bolešću povezane karakteristike pacijenata bili su uravnoteženi u obe grupe.

Studija više nije bila slepa na preporuku Komisije za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu privremenu (*interim*) analizu preživljavanja bez progresije bolesti. Nakon što studija nije više bila slepa, pacijentima u grupi sa placebom je bilo dozvoljeno da pređu u grupu koja prima lenalidomid pre progresije bolesti.

Rezultati preživljavanja bez progresije bolesti, nakon prethodno planirane *interim* analize, koristeći prekid (engl. *cut-off*) od 17. decembra 2009. (15,5 meseci praćenja) pokazali su 62%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda u korist lenalidomida (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Medijana ukupnog PFS je bila 33,9 meseci (95% CI NP, NP) u grupi koja je primala lenalidomid u odnosu na 19,0 meseci (95% CI 16,2; 25,6) u grupi koja je primala placebo.

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

Rezultati studije, koristeći prekid od 01. februara 2016, su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Sažet prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Lenalidomid (n=231)	Placebo (N=229)
PFS prema proceni istraživača		
Medijana ^a vremena PFS, meseci (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Medijana ^a trajanja PFS2, meseci (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Ukupno preživljavanje		
Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Stopa preživljavanja u 8 godina, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Praćenje		
Medijana ^f (min, max), meseci: svi preživeli pacijenti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = interval pouzdanosti; HR = odnos rizika; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenljivo; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti;

^a Medijana je zasnovana na Kaplan-Meier-ovoj proceni.

^b 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

^c Na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda kojima se upoređuju funkcije hazarda udružene sa navedenim terapijskim grupama.

^d p-vrednost je zasnovana na nestratifikovanom *log-rang* testu *Kaplan-Meier*-ove krive razlika između navedenih terapijskih grupa.

^e Eksploratorni ishod (PFS2). Lenalidomid, koji su primili pacijenti iz grupe koja je primala placebo koji su prešli u grupu koja je primala lenalidomid pre progresije bolesti nakon otkrivanja slepe šifre ispitivanja nije se smatrao terapijom druge linije.

^f Praćenje medijane nakon ASCT kod svih preživelih ispitanika.

Podaci zaključeni: 17. decembra 2009. i 01. februara 2016. godine.

IFM 2005-02

Pacijenti prikladni za ispitivanje bili su oni koji su mlađi od 65 godina u vreme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti ASCT i koji su postigli najmanje jedan stabilan odgovor na bolest u vreme hematološkog oporavka. 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-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju, sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), posle 2 ciklusa konsolidacije sa lenalidomidom (25 mg dnevno, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa). Lečenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja je bio PFS, definisan kao vreme od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrtnog ishoda, u zavisnosti od toga šta se pre dogodilo. Studija nije omogućila ishod ukupnog preživljavanja. Ukupno 614 pacijenata je bilo randomizovano: 307 pacijenata u grupi koja je primala lenalidomid i 307 pacijenata u placebo grupi.

Studija više nije bila slepa na preporuku Komisije za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaska praga za prethodno planiranu *interim* analizu PFS-a. Nakon što studija više nije bila slepa, pacijenti koji su primali placebo nisu prešli u grupu koja je primala lenalidomid pre progresije bolesti. Grupa koja je primala lenalidomid je prekinuta, kao proaktivna mera bezbednosti, nakon što je primećen disbalans s obzirom na druge primarne maligne bolesti (videti odeljak 4.4).

Rezultati PFS prilikom otkrivanja slepe šifre u studiji, nakon prethodno planirane *interim* analize, do datuma zaključenja podataka 7. jula 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 meseca) pokazali su smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda od 48% u korist lenalidomida (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Medijana ukupnog PFS je bila 40,1 meseci (95% CI 35,7; 42,4) u grupi koja je primala lenalidomidom prema 22,8 meseci (95% CI 20,7; 27,4) u placebo grupi.

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

Ažurirani PFS, do datuma zaključenja podataka 01. februara 2016. (96,7 meseci praćenja) nastavlja da pokazuje prednost PFS-a: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; $p < 0,001$). Medijana ukupnog PFS-a je bila 44,4 meseca (39,6; 52,0) u grupi koja je primala lenalidomid prema 23,8 meseci (95% CI 21,2; 27,3) u placebo grupi. Za PFS2, uočeni HR je bio 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; $p = 0,026$) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog PFS2 je bila 69,9 meseci (95% CI 58,1; 80,0) u grupi koja je primala lenalidomid prema 58,4 meseca (95% CI 51,1; 65,0) u placebo grupi. Za OS, uočeni HR je bio 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; $p = 0,355$) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog vremena preživljavanja je bila 105,9 meseci (95% CI 88,8; NE) u grupi koja je primala lenalidomid prema 88,1 meseci (95% CI 80,7; 108,4) u placebo grupi.

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

U SWOG S0777 studiji procenjeno je dodavanje bortezomiba osnovi koju čine lenalidomid i deksametazon, kao početna terapija, praćena kontinuiranom primenom Rd do progresije bolesti, kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji, ili ne ispunjavaju uslove ili ispunjavaju uslove za transplantaciju, ali nisu planirani za skoriju transplantaciju matičnih ćelija.

Pacijenti u grupi koja je primala lenalidomid, bortezomib i deksametazon (RVd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg/dan oralno, 1-14. dana, bortezomib intravenski u dozi od 1,3 mg/m² telesne površine, 1, 4, 8. i 11. dana i deksametazon u dozi od 20 mg/dan oralno 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11. i 12. dana tokom 21-dnevnog ciklusa koji se ponavlja (24 nedelje). Pacijenti u grupi koja je primala lenalidomid i deksametazon (Rd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg/dnevno oralno, 1-21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg/dan oralno, 1, 8, 15. i 22. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, do šest 28-dnevnih ciklusa (24 nedelje). Pacijenti u obe grupe su nastavili uzimanje u kontinuitetu Rd: lenalidomid u dozi od 25 mg/dan oralno, 1-21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg/dan oralno 1, 8, 15. i 22. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju. Terapiju je trebalo nastaviti do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Od ukupno 523 pacijenata koji su bili uključeni u studiju, 263 pacijenata je randomizovano u RVd grupu i 260 pacijenata je randomizovano u Rd grupu. Demografski podaci i s bolešću povezane karakteristike pacijenata bili su uravnoteženi u obe grupe.

Ažurirani PFS, procenjeno od strane IRAC (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), u vreme primarne analize do datuma zaključenja podataka 05.novembar 2015. (praćenje u trajanju od 50,6 meseci) pokazuje 24%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda, favorizujući RVd (HR=0,76; 95% CI 0,61, 0,94; p=0,010). Medijana ukupnog PFS je bila 42,5 meseci (95% CI 34,0; 54,8) u RVd grupi prema 29,9 meseci (95% CI 25,6; 38,2) u Rd grupi. Primećena je korist, bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Rezultati studije koristeći datum zaključenja 01.decembar 2016, pri čemu je medijana ukupnog vremena preživljavanja pacijenata bila 69,0 meseci, prezentovani su u tabeli 7. Korist u prilog RVd grupe primećeni su bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Tabela 7. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Početna terapija	
	RVd (3-nedeljni ciklus x 8) (N=263)	Rd (4-nedeljni ciklus x 6) (N=260)
PFS prema proceni IRAC (meseci)		
Medijana trajanja PFS-a, meseci (95% CI) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Ukupno preživljavanje (meseci)		
Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2(58,4, 90,8)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^e	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odgovor ^f -n (%)		
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	199(75,7)	170(65,4)
≥VGPR	153(58,2)	83(31,9)
Praćenje (meseci)		
Medijana ^f (min, max): svi pacijenti	61,6(0,2; 99,4)	59,4(0,4; 99,1)

CI = interval pouzdanosti; HR = odnos rizika; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenljivo; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti;

^a Medijana je zasnovana na *Kaplan Meier*-ovoj proceni.

^b Obostrani 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

^c Na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda kojima se upoređuju funkcije hazarda udružene sa navedenim terapijskim grupama (RVd: Rd)

^d p-vrednost je zasnovana na nestratifikovanom log-rank testu

^e medijana praćenja je računata od datuma randomizacije

Ažurirani OS rezultati, koristeći datum zaključenja podataka 01.maj 2018. (medijana praćenja preživelih ispitanika 84,2 meseca) nastavljaju da pokazuju prednost za OS, favorizujući RVd: HR= 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p=0,014). Odnos pacijenata koji su preživeli nakon 7 godina je bio 54,7% u RVd grupi prema 44,7% u Rd grupi.

• Primena lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija

Bezbednost i efikasnost lenalidomida procenjena je u multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze III (MM-020) na 3 grupe pacijenata koji su bili starosti 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 cene ili drugih razloga. U ispitivanju (MM-020) upoređivani su lenalidomid i deksametazon (Rd) davani tokom 2 razdoblja različitog trajanja (tj. do progresije bolesti [grupa Rd] ili do osamnaest 28-dnevnih ciklusa [72 nedelje, grupa Rd18]) sa melfalanom, prednizonom i talidomidom (MPT) primenjivanim u najviše dvanaest 42-dnevnih ciklusa (72 nedelje). Pacijenti su bili randomizovani (1:1:1) u jednu od 3 terapijske grupe. Prilikom randomizacije, pacijenti su bili stratifikovani prema starosti (≤ 75 prema > 75 godina), stadijumu bolesti (ISS stadijum I i II prema stadijumu III) i prema zemlji.

Pacijenti u grupama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnih ciklusa prema planu ispitivanja. 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 (videti odeljak 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 ispitivanja, svi pacijenti su primili profilaktičku antikoagulacionu terapiju (heparin male molekularne mase, varfarin, heparin, malu dozu aspirina).

U studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bio je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 1623 pacijenta, od toga je 535 pacijenata bilo randomizovano na Rd, 541 pacijent bio je randomizovan na Rd18, a 547 pacijenata je bilo randomizovano na MPT. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike pacijenta pre ispitivanja bili su dobro ujednačeni u sve 3 grupe. Sveukupno, ispitanici su imali uznapredovali stadijum bolesti: od ukupne populacije u ispitivanju 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 8 prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljavanje (OS) sa datumom zaključenja podataka 03.03.2014. dobijeni u obnovljenoj analizi, u kojoj je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike bila 45,5 meseci.

Tabela 8: Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS-a, meseci (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-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS-a, meseci (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-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		

Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljavanje (meseći)			
Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	58,9 (56,0, NP)	56,7 (50,1, NP)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (meseći)			
Medijana ^f (min, max): svi pacijenti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijelomag 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)
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora (meseći)^h			
Medijana ^a (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 = mala doza deksametazona; HR = odnos rizika (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nezavisni komitet za stručnu procenu odgovora (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; PR = delimični odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd primenjivan do dokumentovane progresivne bolesti; Rd18 = Rd primenjivan ≤ 18 ciklusa; SE = standardna greška; T = talidomid; VGPR = vrlo dobar delimični odgovor; vs = prema

^a Medijana je zasnovana na Kaplan-Meier-ovoj proceni.

^b 95% CI oko medijane.

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

^d p-vrednost zasniva se na nestratifikovanom *log-rang* testu Kaplan-Meier-ove krive razlika između navedenih terapijskih grupa.

^e Eksploratorni ishod (PFS2)

^f Medijana je univarijantna statistička mera bez prilagođavanja za cenzuru.

^g Najbolja procena odgovora tokom faze lečenja u ispitivanju (za definicije svake kategorije odgovora datum zaključenja podataka 24. maj 2013.).

^h Podaci zaključeni 24. maja 2013.

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

Bezbednost i efikasnost lenalidomida procenjena je u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju faze III (MM-015) na 3 grupe pacijenata starosti 65 godina ili starijih, koji su imali kreatinin u serumu < 2,5 mg/dL. U ispitivanju se poredila terapija lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (MPR), sa terapijom održavanja lenalidomidom ili bez nje do progresije bolesti, sa terapijom melfalanom i prednizonom tokom najviše 9 ciklusa. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1:1 u jednu od 3 terapijske grupe. Prilikom randomizacije, pacijenti su bili stratifikovani prema starosti (≤ 75 prema > 75 godina) i stadijumu bolesti (ISS; stadijumi I i II prema stadijumu III).

Ovo ispitivanje istraživalo je primenu kombinovane terapije MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralno od 1. do 4. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju; prednizon 2 mg/kg oralno od 1. do 4. dana u 28- dnevnim ciklusima koji se ponavljaju; i lenalidomid 10 mg na dan, oralno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju) kao indukcionu terapiju, do 9 ciklusa. Pacijenti koji su završili 9 ciklusa ili koji nisu mogli da završe 9 ciklusa zbog nepodnošenja, nastavili su sa terapijom održavanja počevši sa lenalidomidom 10 mg oralno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, do progresije bolesti.

U studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 459 pacijenata, od toga je 152 pacijenta bilo randomizovano na MPR+R, 153 pacijenta je bilo randomizovano na MPR+p, a 154 pacijenta bilo je randomizovano na MPp+p. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike pacijenata pre ispitivanja bile su dobro ujednačene u sve 3 grupe; naročito, približno 50% pacijenata uključenih u svaku grupu imalo je sledeće karakteristike: ISS

stadijum III i klirens 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 9 prikazani su podaci ispitivanja u kojem su se analizirali podaci za PFS, PFS2 i OS do zaključnog datuma podataka u aprilu 2013, gde je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike iznosila 62,4 meseca.

Tabela 9: Sažet prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
PFS prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS-a, meseci (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (meseci)^a			
Medijana ^a trajanja PFS2, meseci (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Ukupno preživljavanje (meseci)			
Mediana ^a vremena OS, meseci (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Praćenje (meseci)			
Mediana (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 proceni 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 proceniti (NP)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana ^a (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; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; p = placebo; P = prednizon; PD = progresivna bolest; PR = delimičan odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest (engl. *stable disease*); VGPR = vrlo dobar delimičan odgovor.

^a Medijana je zasnovana na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.

□ PFS2 (eksploratorni parametar praćenja) definisan je za sve pacijente (ITT) kao vreme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti svih randomizovanih pacijenata.

Dodatna pomoćna ispitivanja novodijagnostikovanog multiplog mijeloma

Otvorena, randomizovana, multicentrična studija faze III (ECOG E4A03) je sprovedena na 445 pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom; 222 pacijenta su bila randomizovana u grupu koja je primala lenalidomid/malu dozu deksametazona, a 223 pacijenta su bila randomizovana u grupu koja je primala

lenalidolid/standardnu dozu deksametazona. Pacijenti randomizovani da primaju lenalidomid/standardnu dozu deksametazona su primali 25 mg lenalidomida dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana i deksametazon u dozi od 40 mg dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. dana i od 17. do 20. dana svakih 28 dana u prva 4 ciklusa. Pacijenti randomizovani u grupu koja je primala lenalidomid/malu dozu deksametazona su primali 25 mg lenalidomida dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana i malu dozu deksametazona - 40 mg dnevno 1, 8, 15. i 22. dan svakih 28 dana. U grupi koja je primala lenalidomid/mala doza deksametazona, 20 pacijenata (9,1%) su imali bar jedan prekid doziranja u poređenju sa 65 pacijenata (29,3%) u grupi koja je primala lenalidomid/standardna doza deksametazona.

U *post-hoc* analizi, kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom, sa medijanom praćenja od 72,3 nedelje, primećena je niža smrtnost u grupi koja je primala lenalidomid/mala doza deksametazona 6,8% (15/220) u poređenju sa grupom koja je primala lenalidomid/standardna doza deksametazona 19,3% (43/223).

Međutim, kod dužeg praćenja, razlika u ukupnom preživljavanju u korist lenalidomida/male doze deksametazona, ima tendenciju smanjenja.

Multipli mijelom sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Efikasnost i bezbednost lenalidomida je procenjena u dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije faze III sa paralelnim grupama (MM-009 i MM-010), u kojima je poređena terapija lenalidomidom i deksametazonom sa terapijom samo deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su već primili prethodnu terapiju. Od 353 pacijenta iz MM-009 i MM-010 studija koji su primali kombinaciju lenalidomid/deksametazon, 45,6 % su imali 65 ili više godina. Od 704 pacijenta, koliko ih je ispitivano u MM-009 i MM-010 studijama, 44,6 % su imali 65 ili više godina.

U obe studije, pacijenti iz grupe koja je primala lenalidomid/deksametazon (len/deks) su uzimali 25 mg lenalidomida oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana i odgovarajuću placebo kapsulu jednom dnevno od 22. do 28. dana, tokom svakog ciklusa od 28 dana. Pacijenti iz grupe koja je primala placebo/deksametazon (placebo/deks) su uzimali 1 placebo kapsulu od 1. do 28. dana, tokom svakog ciklusa od 28 dana. Pacijenti iz obe grupe su uzimali 40 mg deksametazona oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. dana i od 17. do 20. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana, u prva 4 ciklusa terapije. Nakon prva 4 ciklusa terapije, doza deksametazona je smanjena na 40 mg oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. U obe studije lečenje je trebalo nastaviti do progresije bolesti. U obe studije, bilo je dozvoljeno prilagođavanje doze u zavisnosti od kliničkih i laboratorijskih nalaza.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u obe studije je bio vreme do progresije bolesti (eng. *time to progression* – TTP). U MM-009 studiji je procenjivano ukupno 353 pacijenta; 177 u grupi koja je primala len/deks i 176 u grupi koja je primala placebo/deks, a u MM-010 studiji ukupno je procenjivan 351 pacijent; 176 u grupi koja je primala len/deks i 175 u grupi koja je primala placebo/deks.

U obe studije, početne demografske karakteristike i karakteristike povezane sa bolešću bile su uporedive među len/deks i placebo/deks grupama. Obe populacije pacijenata su imale medijanu starosti od 63 godine i uporediv odnos muškaraca i žena. Status funkcionalnog stanja prema ECOG je bio uporediv između obe grupe, kao i broj i vrsta prethodnih terapija.

Prethodno planirane *interim* analize za obe studije pokazale su da je kombinacija len/deks statistički značajno bolja ($p < 0,00001$) u odnosu na sam deksametazon za primarni parametar praćenja efikasnosti, vreme do progresije bolesti (medijana vremena praćenja 98,0 nedelja). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno veće nego u grupi koja je primala placebo/deks u obe studije. Rezultati ovih analiza su sledstveno doveli do otkrivanja šifara u obe studije kako bi se pacijentima u deks/placebo grupi omogućilo da prime terapiju kombinacijom len/deks.

Produženo praćenje analize efikasnosti je sprovedena sa medijanom praćenja od 130,7 nedelja. U tabeli 10 su sumirani rezultati analize praćenja efikasnosti – objedinjeno za studije MM-009 i MM-010.

U ovoj objedinjenoj produženoj analizi praćenja, medijana TTP je iznosila 60,1 nedelju (95% CI: 44,3; 73,1) kod pacijenata koji su primali len/deks (N = 353) u poređenju sa 20,1 nedeljom (95% CI: 17,7; 20,3) kod pacijenata koji su primali placebo/deks (N = 351). Medijana preživljavanja bez progresije bolesti je bilo 48,1 nedelja (95% CI: 36,4; 62,1) kod pacijenata koji su primali len/deks u poređenju sa 20,0 nedelja (95% CI: 16,1; 20,1) kod pacijenata koji su primali placebo/deks. Medijana trajanja terapije je iznosila 44,0 nedelje (min: 0,1; max: 254,9) za len/deks i 23,1 nedelja (min: 0,3; max: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora (CR), delimičnog odgovora (PR) i ukupnog odgovora (CR+PR) su ostale značajno više u len/deks grupi nego u deks/placebo grupi u obe studije. Medijana ukupnog preživljavanja u produženim analizama praćenja je 164,3 nedelje (95% CI: 145,1; 192,6) kod pacijenata koji su primali len/deks u poređenju sa 136,4 nedelje (95% CI: 113,1; 161,7) kod pacijenata koji su primali placebo/deks. Uprkos činjenici da je od 351 pacijenta koji su bili randomizovani u grupu koja je primala placebo/deks, njih 170 primilo lenalidomid nakon progresije bolesti ili nakon otvaranja šifara, objedinjene analize ukupnog preživljavanja pokazale su statistički značajnu prednost u preživljavanju za len/deks u poređenju sa placebo/deks (HR = 0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], p=0,045).

Tabela 10. Sažet prikaz rezultata analize efikasnosti od datuma preseka produženog praćenja - zbirno studije MM-009 i MM-010 (datumi preseka 23. jul 2008. odnosno 2. mart 2008.)

Ishod	len/deks (N=353)	placebo/deks (N=351)	
Vreme do događaja			HR [95% CI], p-vrednost^a
Vreme do progresije bolesti Medijana [95% CI], nedelje	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Preživljavanje bez progresije bolesti Medijana [95% CI], nedelje	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Ukupno preživljavanje Medijana [95% CI], nedelje Jednogodišnja ukupna stopa preživljavanja	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 verovatnoće [95% CI], p-vrednost^b
Ukupni odgovor [n,%]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Potpuni odgovor [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvostrani *log-rang* test koji poredi krive preživljavanja između terapijskih grupa

b: Dvostrani hi-kvadrat test (engl. *chi-square test*) sa korigovanim kontinuitetom

Mijelodisplastični sindrom

Efikasnost i bezbednost lenalidomida su procenjeni kod pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzije zbog mijelodisplastičnog sindroma malog ili srednjeg - 1 rizika povezanih sa delecijom 5q citogenetske abnormalnosti, kao i sa ili bez dodatnih citogenetskih abnormalnosti, u dve glavne studije: multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom faza 3 sa 3 grupe ispitanika koji su primali dve doze oralnog lenalidomida (10 mg i 5 mg) u poređenju sa placebo (studija MDS-004); i multicentričnom, otvorenom studijom faze 2 sa jednom grupom koja je primala lenalidomid (10 mg) (studija MDS-003).

Rezultati prikazani u nastavku odnose se na celu populaciju ispitivanu u MDS-003 i MDS-004; a rezultati za populaciju sa izolovanom delecijom 5q prikazani su odvojeno.

U studiji MDS-004 u kojoj je 205 pacijenata podjednako randomizovano u grupe koje su primale lenalidomid 10 mg, 5 mg ili placebo, analiza primarne efikasnosti se sastojala od poređenja stope odgovora nezavisnosti od transfuzije u grupama koje su primale 10 mg i 5mg lenalidomidne u odnosu na grupe koje su primale placebo (dvostruko slepa faza 16 do 52 nedelje i otvorena faza do ukupno 156 nedelje). Kod pacijenata koji nisu imali dokaze o najmanjem eritroidnom odgovoru nakon 16 nedelja prekinuto je

ispitivanje. Pacijenti koji su imali dokaza o najmanjem eitroidnom odgovoru, mogli su nastaviti terapiju sve do eritroidnog relapse, progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti, koji su na početku primali placebo ili 5 mg lenalidomida i nisu postigli ni najmanji eritroidni odgovor nakon lečenja od 16 nedelja, bilo je dozvoljeno da se prebace sa placeba na 5 mg lenalidomida ili nastaviti kontinuirano lečenje lenalidomidom u većoj dozi (5 mg do 10 mg).

U studiji MDS-003, u kojoj je 148 pacijenata primilo lenalidomid u dozi od 10 mg analizu primarne efikasnosti činila je procena efikasnosti terapije lenalidomidom u smislu postizanja hematopoetskog poboljšanja kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom malog ili srednjeg - 1 rizika.

Tabela 11. Sažet prikaz rezultata efikasnosti- studija MDS-004 (dvostruko slepa faza) i MDS-003, populacija sa namerom lečenja

Ishod	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 (nedelje)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije (nedelje)	NP [□]	NP	NP	114,4
Medijana povećanja vrednosti Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

⁺ Pacijenti lečeni sa 10 mg lenalidomida 21 dan tokom 28-dnevnog ciklusa

⁺⁺ Pacijenti lečeni sa 5 mg lenalidomida 28 dana tokom 28-dnevnog ciklusa

* Većina pacijenata koji su primali placebo prekinula je dvostruko slepu terapiju zbog izostanka efikasnosti nakon 16 nedelja terapije, a zatim su se uključili u otvorenu fazu studije

[#] Povezano sa povećanjem vrednosti Hgb ≥ 1 g/dL

[□] NP = Nije postignuta (medijana nije postignuta)

U MDS-004 ispitivanju, značajno veći udeo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida je postigao primarni ishod nezavisnost od transfuzije (>182 dana) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (55,1% prema 6,0%). Među 47 pacijenata sa izolovanom Del (5q) citogenetskom abnormalnošću, lečenih sa 10 mg lenalidomida, 27 pacijenata (57,4%) je nezavisno od transfuzije eritrocita.

Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije u grupi koja je primala 10 mg lenalidomida je bilo 4,6 nedelja. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije nije postignuta ni u jednoj od grupa, ali bi trebalo da pređe dve godine za pacijente koji su primali lenalidomid. Medijana povećanja vrednosti hemoglobina od početnog nivoa u grupi koja je primala 10 mg lenalidomida bio je 6,4 g/dL.

Dodatni parametri praćenja studije uključivali su citogenetski odgovor (u grupi koja je primala 10 mg lenalidomida, kod 30% primećeni su mali citogenetski odgovori, a kod 24% veliki citogenetski odgovori), procenu kvaliteta života povezanu sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) i progresiju bolesti u akutnu mijeloidnu leukemiju, AML. Rezultati citogenetskog odgovora i HRQoL bili su u skladu sa rezultatima primarnog ishoda i bili su u korist lečenju lenalidomidom u poređenju sa placebom.

U MDS-003 ispitivanju, veći deo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida (58,1%) su postigli nezavisnost od transfuzije (>182 dana). Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije bila je 4,1 nedelja. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije bila je 114, 4 nedelje.

Medijana povećanja vrednosti hemoglobina bila je 5,6 g/dL. Veći citogenetski odgovori primećeni su kod 40,9%, a manji kod 30,7% pacijenata.

Veliki deo pacijenata koji su uključeni u MDS-003 (72,9%) i MDS-004 (52,7%) su prethodno primili lekove za stimulaciju eritropoeze.

Folikularni limfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Efikasnost i bezbednost lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom u odnosu na kombinaciju rituksimaba i placeba procenjena je kod pacijenata sa relapsnim/refraktornim iNHL-om, uključujući FL, u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom kontrolisanom ispitivanju faze 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Ukupno je randomizovano 358 pacijenata koji su imali najmanje 18 godina sa histološki potvrđenim limfomom marginalne zone ili folikularnim limfomom 1, 2. ili 3.a stepena (CD20 + protočnom citometrijom ili histohemijom) prema proceni istraživača ili lokalnog patologa bilo je randomizovano u proseku 1: 1. Ispitanici su prethodno bili lečeni sa najmanje jednom sistemskom hemioterapijom, imunoterapijom ili hemoimunoterapijom.

Lenalidomid je primenjivan oralno u dozi od 20 mg jednom dnevno tokom prvih 21 dana, tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju, tokom 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m² primenjivana svakih nedelju dana u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (BSA), koristeći stvarnu telesnu težinu pacijenta.

Demografske i osnovne karakteristike povezane sa bolestima bile su slične u dve grupe.

Primarni cilj studije bio je uporediti efikasnost lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom u odnosu na kombinaciju rituksimab i placebo kod ispitanika sa relapsnim/refraktornim FL stepena 1, 2 ili 3a ili MZL. Određivanje efikasnosti zasnivalo se na PFS-u kao primarnom parametru praćenja, kako je procenio IRC koristeći kriterijume Međunarodne radne grupe (IWG) iz 2007. godine, ali bez pozitronske emisije tomografije (engl. *positron emission tomography*, PET).

Sekundarni ciljevi studije bili su poređenje bezbednosti primene lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom u odnosu na primenu kombinacije rituksimaba i placeba. Dalji sekundarni ciljevi bili su poređenje efikasnosti rituksimaba i lenalidomida u odnosu na rituksimab i placebo koristeći ostale parametre efikasnosti: stopa ukupnog odgovora (ORR), stopa potpunog odgovora (CR) i trajanje odgovora (DoR) prema kriterijumima IWG 2007. bez PET-a i ukupnog preživljavanja (OS).

Rezultati ukupne populacije, uključujući FL i MZL, pokazali su da je sa medijanom praćenja od 28,3 meseca, studija ispunila svoj primarni parametar praćenja PFS sa odnosom rizika (HR) (95% interval pouzdanosti [CI]) od 0,45 (0,33; 0,61) p-vrednost <0,0001. Rezultati efikasnosti u populaciji sa folikularnim limfomom prikazani su u tabeli 12.

Tabela 12. Sažet prikaz rezultata efikasnosti kod folikularnog limfoma - studija CC-5013-NHL-007

	FL	
	(N = 295)	
	Lenalidomid i Rituksimab	Placebo i Rituksimab
	(N = 147)	(N = 148)

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) (EMA cenzorska pravila)		
Medijana PFS ^a (95% CI) (meseci)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-vrednost	< 0,0001 ^c	
Objektivni odgovor^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	118 (80,3)	82 (55,4)
95 % CI ^f	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Potpuni odgovor^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	51 (34,7)	29 (19,6)
95 % CI ^f	(27,0; 43,0)	(13,5; 26,9)
Trajanje odgovora^d (medijana) (meseci)	36,6	15,5
95% CI ^a	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)
Ukupno preživljavanje^{d,e} (OS)		
Stopa OS u 2. godini	139 (94,8)	127 (85,8)
%	(89,5; 97,5)	(78,5; 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Praćenje		
Medijana trajanja praćenja (min, max) (meseci)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

a Procena medijane na osnovu *Kaplan-Meier*-ove analize

b HR i CI su procenjeni iz nestratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih hazarda

c p-vrednost na osnovu *log-rang* testa

d Sekundarne i istraživačke mere ishoda nisu α -kontrolisane

e S medijanom praćenja od 28,6 meseci, bilo je 11 smrtnih slučajeva u grupi R2 i 24 smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi

f Tačan interval pouzdanosti za binomnu raspodelu.

Folikularni limfom za pacijente otporne na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Ukupno 232 ispitanika koji su imali najmanje 18 godina sa histološki potvrđenim FL (stepen 1, 2, 3a ili MZL), prema proceni istraživača ili lokalnog patologa, bili su uključeni u inicijalni period lečenja sa 12 ciklusa lenalidomida plus rituksimab. Ispitanici koji su postigli CR/CRu, PR ili SD do kraja perioda inicijalnog lečenja randomizovani su kako bi ušli u period lečenja održavanje terapije. Svi uključeni ispitanici morali su prethodno biti lečeni najmanje jednom sistemskom terapijom protiv limfoma. Za razliku od studije NHL-007, studija NHL-008 obuhvatala je pacijente koji su bili otporni na rituksimab (nije bilo odgovora ili je došlo do recidiva unutar 6 meseci lečenja rituksimabom ili koji su bili dvostruko otporni na rituksimab i hemioterapiju).

Tokom perioda indukcijskog lečenja, pacijenti su primali lenalidomid u dozi od 20 mg od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka ili napredovanja bolesti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m svake nedelje u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i

1. dan svakog sledećeg 28-dnevnog ciklusa (ciklusi 3, 5, 7, 9 i 11) do 12 ciklusa terapije. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (BSA) i stvarnoj telesnoj težini.

Prikazani podaci zasnivaju se na *interim* analizi koja se fokusirala na period induksijskog lečenja jedne grupe. Određivanje efikasnosti zasniva se na stopi ukupnog odgovora (ORR) pri čemu je primarni parametar praćenja bio najbolji postignuti odgovor prema modifikovanim kriterijumima za odgovor Međunarodne radne grupe iz 1999. (engl. *International Working Group Response Criteria, IWGRC*). Sekundarni cilj bio je proceniti ostale parametre efikasnosti, poput trajanja odgovora, DoR-a.

Tabela 13. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti (period induksijskog lečenja) - studija CC-5013-NHL-008

	Svi ispitanici			Ispitanici sa FL-om		
	Ukupno N=187 ^a	Refraktarni na rituksimab: Da N=77	Refraktarni na rituksimab: Ne N=110	Ukupno N=148	Refraktarni na rituksimab: Da N=60	Refraktarni na rituksimab: Ne N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Broj odgovora na terapiju	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% ispitanika sa DoR ^b ≥ 6 meseci (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 DoR ^b ≥ 12 meseci (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 ovoj studiji, populacija za primarnu analizu bila je populacija u kojoj se mogla proceniti efikasnost induksijskog lečenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).

^b Trajanje odgovora definiše se kao vreme (meseci) od početnog odgovora (najmanje delimični odgovor PR) do dokumentovanog napredovanja bolesti ili smrtnog ishoda, zavisno od toga šta se pre dogodi.

^c Statistički podaci dobijeni su *Kaplan-Meier*-ovom metodom. 95% CI zasniva se na Greenwoodovoj formuli.

Napomene: Analiza se sprovodi samo za pacijente koji su postigli delimičniPR ili bolji odgovor nakon datuma prijema prve doze induksijske terapije i pre bilo koje terapije u periodu održavanja terapije i bilo koje sledeće anti-limfomske terapije u induksijskom periodu. Procenat se zasniva na ukupnom broju ispitanika koji odgovaraju na terapiju.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studija sa lenalidomidom u terapiji tumora zrelih B ćelija kod svih podgrupa pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Lenalidomid ima asimetrični atom ugljenika i zato može da postoji u optički aktivnim oblicima S(-) i R(+). Lenalidomid se proizvodi kao racemska smeša. Lenalidomid se generalno bolje rastvara u organskim rastvaračima, ali pokazuje najveću rastvorljivost u 0,1N HCl puferu.

Resorpcija

Lenalidomid se brzo resorbuje nakon oralne primene kod zdravih ispitanika u uslovima gladovanja, sa pojavom maksimalnih koncentracija u plazmi između 0,5 i 2 sata nakon primenjene doze. Kod pacijenata, kao i kod zdravih ispitanika, maksimalna koncentracija (C_{max}) i površina ispod krive koncentracija/vremene (PIK) povećavaju se proporcionalno sa povećanjem doze. Ponovljeno doziranje ne dovodi do značajne kumulacije leka. U plazmi, relativne izloženosti S- i R- enantiomera lenalidomida iznose približno 56% odnosno 44%.

Istovremena primena sa punomasnim i visokokaloričnim obrocima kod zdravih ispitanika smanjuje obim resorpcije, što dovodi do približno 20%-tnog smanjenja površine ispod krive koncentracija/vreme (PIK) i 50%-tnog smanjenja C_{max} u plazmi. Međutim, u glavnim ispitivanjima multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma koje su sprovedene radi registracije leka u kojima su utvrđene efikasnost i bezbednost za lenalidomid, lek je primenjivan bez obzira na unos hrane. Zato se lenalidomid može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da je brzina apsorpcije oralno primenjenog lenalidomida, slična kod pacijenata sa multiplim mijelomom i mijelodisplastičnim sindromom..

Distribucija

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

Lenalidomid je prisutan u humanoј spermi (< 0,01% doze) nakon primene 25 mg/dan, a lek se ne može detektovati u spermi zdravih ispitanika 3 dana nakon prestanka uzimanja leka (videti odeljak 4.4).

Biotransformacija i eliminacija

Rezultati *in vitro* ispitivanja humanog metabolizma pokazuju da se lenalidomid ne metaboliše putem enzima citohrom P450, upućujući da nije verovatno da primena lenalidomida sa lekovima koji inhibiraju enzime citohrom P450 dovodi do metaboličkih interakcija lekova kod ljudi. *In vitro* ispitivanja pokazuju da lenalidomid nema inhibitorski efekat na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Zato nije verovatno da će lenalidomid, kada se primeni istovremeno sa supstratima tih enzima, prouzrokovati bilo kakve klinički značajne interakcije lekova.

In vitro ispitivanja pokazuju da lenalidomid nije supstrat humanih proteina rezistencije na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transportera proteina rezistencije na više lekova (engl. *multidrug resistance protein*, MRP) MRP1, MRP2 ili MRP3, transportera organskog anjona (engl. *organic anion transporter*, 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 lekova i toksina (engl. *Multidrug and toxin extrusion*, MATE) MATE1 i novih transportera organskog katjona (engl. *organic cation transporters novel*, OCTN) OCT1 i OCTN2.

In vitro sudije pokazuju da lenalidomid nema inhibitorski efekat na humanu pumpu za izbacivanje žučnih soli (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 i OCT2.

Lenalidomid se u najvećoj meri eliminiše putem urina. Učešće renalne ekskrecije u ukupnom klirensu kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega je bilo 90%, uz 4% lenalidomida eliminisanog putem fecesa.

Lenalidomid se slabo metaboliše jer se 82% doze izlučuje nepromenjeno urinom. Hidroksilenalidomid i N-acetil-lenalidomid predstavljaju 4,59%, odnosno 1,83% izlučene doze. Renalni klirens lenalidomida premašuje stopu glomerularne filtracije te se zbog toga barem do neke mere izlučuje u aktivnom obliku.

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

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena klinička ispitivanja koja bi procenila farmakokinetiku lenalidomida kod starijih pacijenata. Analize populacione farmakokinetike uključivale su pacijente starosne dobi u rasponu od 39 do 85 godina i ukazuju da starosna dob ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu bubrežnu funkciju, treba voditi računa o izboru doze i preporučljivo je pratiti funkciju bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida proučavana je kod ispitanika čija je funkcija bubrega oštećena usled stanja koja nisu bila maligna. U ovoj studiji, korišćene su dve metode za klasifikaciju bubrežne funkcije: merenje vrednosti klirensa kreatinina u urinu tokom 24 sata i procena vrednosti klirensa kreatinina *Cockcroft-Gault* formulom. Rezultati ukazuju da se sa smanjenjem renalne funkcije (<50 mL/min) proporcionalno smanjuje ukupni klirens leka lenalidomida što dovodi do povećanja PIK. PIK se povećao približno 2,5, 4 i 5 puta kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega i poslednjim stadijumom bubrežne bolesti u poređenju sa grupom u kojoj su bili ispitanici sa normalnom funkcijom bubrega i ispitanici sa blagim oštećenjem bubrega. Poluvreme eliminacije lenalidomida se povećalo sa oko 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, oštećena funkcija bubrega nije uticala na oralnu resorpciju lenalidomida. Vrednost C_{max} je bila slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Približno 30% leka iz tela se eliminiše tokom jednokratne četvoročasovne dijalize. Preporučeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega je opisano u odeljku 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Analize populacione farmakokinetike uključivale su pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre (N=16, ukupni bilirubin >1 do $\leq 1,5 \times$ GGN (gornja granica normalnih vrednosti) ili AST > GGN) i ukazuju da blago oštećenje funkcije jetre ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Nema dostupnih podataka za pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Drugi intrinzički faktori

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studija embriofetalnog razvoja je sprovedena na majmunima koji su primali lenalidomid u dozama od 0,5 do 4 mg/kg/dnevno. Nalazi iz ove studije ukazuju da je lenalidomid izazvao eksterne malformacije, uključujući neprohodan anus i malformacije gornjih i donjih ekstremiteta (savijeni, skraćeni, deformisani, zarotirani i/ili nedostajući delovi ekstremiteta, oligo i/ili polidaktilija) kod potomaka ženki majmuna koje su primile aktivnu supstancu tokom trudnoće.

Različiti efekti na visceralne organe (promena boje, crvena žarišta na različitim organima, mala bezbojna masa iznad atrioventrikularnog zaliska, mala žučna kesa, malformisana dijafragma) su takođe uočeni kod pojedinih fetusa.

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon oralne primene su bile > 2000 mg/kg/dnevno kod glodara. Ponovljena oralna primena doza od 75, 150, 300 mg/kg/dnevno kod pacova u trajanju do 26 nedelja izazvala je reverzibilnog povećanja mineralizacije pijelona bubrega pri primeni sve 3 doze, pre svega kod ženki. Smatra se da je najveća doza bez štetnog efekta (engl. *no observed adverse effect level* - NOAEL) manja od 75 mg/kg/dnevno i približno je 25 puta veća od dnevne doze izloženosti kod ljudi na osnovu PIK izloženosti. Ponovljena oralna primena doza od 4 i 6 mg/kg/dnevno kod majmuna u trajanju do 20 nedelja dovela je do smrtnih ishoda i značajne toksičnosti (značajan gubitak telesne mase, smanjen broj eritrocita i leukocita i trombocita, krvarenje u više organa, zapaljenja gastrointestinalnog trakta, atrofije

limfoidnog tkiva i atrofije koštane srži). Ponovljena oralna primena doza od 1 i 2 mg/kg/dnevno kod majmuna u trajanju do 1 godine dovela je do reverzibilne promene u celularnosti koštane srži, blagog smanjenja odnosa između ćelija mijeloidne i eritroidne loze i atrofiju timusa. Blaga supresija broja leukocita je uočena pri dozi od 1 mg/kg/dnevno što odgovara približno istoj dozi kod ljudi na osnovu poređenja PIK vrednosti.

Studije mutagenosti in vitro (bakterijske mutacije, testovi na ljudskim limfocitima, limfomima miševa, transformacija embrionalnih ćelija sirijskog hrčka) i *in vivo* (na mikronukleusu ćelija pacova) nisu otkrile efekte povezane sa lekom ni na genskom ni na hromozomskom nivou. Studije karcinogenosti sa lenalidomidom nisu sprovedene.

Studije razvojne toksičnosti su prethodno sprovedene na kunićima. U ovim studijama kunići su primili 3, 10 i 20 mg/kg/dnevno oralno. Odsutnost srednjeg režnja pluća zavisna od doze uočena je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dnevno, a dislokacija bubrega su uočeni pri dozi od 20 mg/kg/dnevno. Iako su ovi efekti primećeni pri dozama koje imaju maternalnu toksičnost, mogu se pripisati direktnom efektu. Takođe su uočene promene na mekom tkivu i skeletu fetusa pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule, tvrde:

Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat

Omotač kapsule, tvrde:

Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda

Telo omotača kapsule:
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Prečišćena voda

Kapa omotača kapsule:

FD&C Blue #1 (E133)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Prečišćena voda

Mundus, 10 mg, kapsula, tvrda

Telo omotača kapsule:
Titan-dioksid (E171)
Želatin
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Prečišćena voda

Kapa omotača kapsule:

Titan-dioksid (E171)
Želatin
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Prečišćena voda

Mundus, 15 mg, kapsula, tvrda

Telo omotača kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Prečišćena voda

Kapa omotača kapsule:

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Prečišćena voda

Mundus, 25 mg, kapsula, tvrda

Telo omotača kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Kapa omotača kapsule:

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Mastilo za štampu:

Šelak (E904)

Propilenglikol (E1520)

Amonijak, rastvor koncentraciji (E527)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Kalijum-hidroksid (E525).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Mundus, kapsula, tvrda, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/ACLAR/Al) sa 7 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 7 kapsula (ukupno 21 kapsula, tvrda) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kapsule se ne smeju otvarati ni lomiti. Ukoliko prašak iz kapsule dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah temeljno oprati vodom i sapunom. Ako lenalidomid dođe u kontakt sa sluzokožom, treba ih temeljno isprati vodom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda: 515-01-00281-20-002
Mundus, 10 mg, kapsula, tvrda: 515-01-00283-20-002
Mundus, 15 mg, kapsula, tvrda: 515-01-00284-20-002
Mundus, 25 mg, kapsula, tvrda: 515-01-00286-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Mundus, 5 mg, kapsula, tvrda: 29.04.2021.
Mundus, 10 mg, kapsula, tvrda: 29.04.2021.
Mundus, 15 mg, kapsula, tvrda: 29.04.2021.
Mundus, 25 mg, kapsula, tvrda: 29.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2024.