SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Melcetin®; 10 mg; kapsule, tvrde
Melcetin®; 25 mg; kapsule, tvrde

INN: lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Melcetin; 10 mg; kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza.
Jedna kapsula, tvrda sadrži 101,0 mg laktoze

Melcetin; 25 mg; kapsule, tvrde:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza.
Jedna kapsula, tvrda sadrži 252,5 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Melcetin; 10 mg; kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine 2, belog tela i zelene kape, napunjene belim do skoro belim praškom.

Melcetin; 25 mg; kapsule, tvrde:
Tvrde želatinske kapsule veličine 0EL, belog tela i bele kape, napunjene belim do skoro belim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Lek Melcetin kao monoterapija je indikovan kao terapija održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su podvrgnuti autolognoj transplataciji matičnih ćelija.

Lek Melcetin, kao kombinovana terapija sa deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom (videti odeljak 4.2), indikovan je za lečenje odraslih pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju.

Lek Melcetin, u kombinaciji sa deksametazonom, indikovan je za lečenje multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su već primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Mijelodisplastični sindrom

Lek Melcetin, kao monoterapija, indikovan je za terapiju kod odraslih pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzija, zbog mijelodisplastičnih sindroma niskog ili srednjeg-1 rizika, povezanih sa izolovanom citogenetskim poremećajem – delecijom 5q, kada su druge terapijske opcije nedovoljne ili neadekvatne.

Mantle ćelijski limfom

Lek Melcetin, kao monoterapija, indikovan je za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim mantle ćelijskim limfomom (engl. *mantle cell lymphoma*) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

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

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Melcetin treba da bude pod nadzorom lekara koji ima iskustva u primeni terapije protiv kancera.

Za sve indikacije opisane u nastavku:

- Doza se modifikuje prema kliničkim i laboratorijskim nalazima (videti odeljak 4.4)
- Prilagođavanja doze, tokom terapije ili ponovnog početka terapije, preporučuju se za terapiju trombocitopenije ili neutropenije stepena 3 ili 4 ili drugih toksičnosti stepena 3 ili 4 za koje je procenjeno da su povezane sa lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, treba razmotriti upotrebu faktora rasta u terapiji pacijenata
- Ukoliko je prošlo manje od 12 sati od propuštene doze, pacijent može da uzme dozu. Ukoliko je prošlo vise od 12 sati od uobičajenog vremena za dozu, pacijent ne sme da uzme propuštenu dozu, već treba da uzme narednu dozu u uobičajeno vreme narednog dana.

Doziranje
Novodijagnostikovani multipli mijelom (NDMM)

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

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

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana u okviru 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju.
Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno, jednom dnevno, i to danima 1, 8, 15. i 22. u okviru 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju. Pacijenti mogu nastaviti terapiju lenalidomidom i deksametazonom do progresije bolesti ili do pojave intolerancije (nepodnošenja leka).

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid[a]	Deksametazon[a]
Početna doza	25 mg	40 mg
Doza - nivo 1	20 mg	20 mg
Doza - nivo 2	15 mg	12 mg
Doza - nivo 3	10 mg	8 mg
Doza - nivo 4	5 mg[b]	4 mg
Doza - nivo 5	2,5 mg[b]	nije primenljivo

[a] Redukcija doze za oba leka može se sprovoditi nezavisno

[b] Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg, 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok
Smanji na < 25 x 10^9/L	Prekinuti terapiju lenalidomidom do kraja ciklusa[a]
Vrati na ≥ 50 x 10^9/L	U sledećem ciklusu terapiju nastaviti dozom smanjenom za jedan nivo

[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]
Prvi put smanji na < 0,5 x 10^9/L Vrati na ≥ 1 x 10^9/L, a kada je neutropenija jedina primećena toksičnost	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom, jednom dnevno
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a 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 Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa, 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.

U slučaju hematološke toksičnosti, doza lenalidomida se može ponovo uvesti primenom narednog višeg nivoa doze (sve do početne doze) nakon poboljšanja funkcije koštane srži (bez hematološke toksičnosti za najmanje 2 uzastopna ciklusa: ABN ≥1,5 x 10^9/L sa brojem trombocita ≥ 100 x 10^9/L na početku novog ciklusa.)

- <u>Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, praćena sa lenalidomidom i deksametazonom sve do progresije bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju</u>

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 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L.

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 14. dana u okviru 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib bi trebalo primiti supkutanom injekcijom (1,3 mg/m^2 telesne površine) dvaput nedeljno danima 1, 4, 8 i 11 u okviru svakog 21-

dnevnog 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 u okviru 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[b]
Doza - nivo 3	10 mg
Doza - nivo 4	5 mg[b]
Doza - nivo 5	2,5 mg[b]

[a] Redukcija doze za oba leka može se sprovoditi nezavisno
[b] Primena lenalidomida u dozi od 2,5 mg, 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg, 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 30 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 50 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod 30 x 10^9/L Vrati na ≥ 50 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa, jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja[a]
Prvi put smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno pekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 1,0 x 10^9/L, a neutropenija je jedina primećena toksičnost	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom, jednom dnevno
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a 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	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Poveća na ≥ 0,5 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa

[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 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/L

Preporučena doza

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

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

[b] Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg, 5 mg i 7,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put smanji na < 25 x 10^9/L Vrati na ≥ 25 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom i melfalanom dozom - nivo 1
Svaki sledeći put smanji ispod 30 x 10^9/L Vrati na ≥ 30 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (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 x 10^9/L Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a kada je neutropenija jedini vidljivi znak toksičnosti	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom, jednom dnevno
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a 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 Vrati na na ≥ 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa, 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 lenalidomidom 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 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/L.

Preporučena doza

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

[a] Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom, doza se može povećati na 15 mg oralno, jednom dnevno ukoliko je pacijent podnosi.

[b] Primena lenalidomida u dozama od 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 30 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 30 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod 30 x 10^9/L	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 30 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa, jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja[a]
Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a kada je neutropenija jedini vidljivi znak toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9 /L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa, 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 sa najmanje jednom prethodnom terapijom

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

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih 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 od 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 [a]
Doza - nivo 2	10 mg
Doza - nivo 3	5 mg [a]

[a] Primena lenalidomida u dozama od 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put smanji na < 30 x 10^9/L Vrati na ≥ 30 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo 1
Svaki sledeći put smanji ispod 30 x 10^9/L Vrati na ≥ 30 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (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 x 10^9/L Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom, jednom dnevno
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L, a 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 Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doza - nivo 1, - nivo2 ili - nivo 3). 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 sindromi (MDS)

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN < 0,5 x 10^9 /L i/ili broj trombocita < 25 x 10^9/L.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju.

- *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	10 mg jednom dnevno, od 1.do 21. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa

Doza- nivo 1	5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa [a]
Doza- nivo 2	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa [a]
Doza- nivo 3	2,5 mg svakog drugog dana od 1.-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa [a]

[a] Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg i 5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg i 5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 25 x 10^9 /L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 25 x 10^9/L - < 50 x 10^9/L u najmanje dva navrata na ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita oporavi do ≥ 50 x 10^9/L u bilo koje vreme	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (doza - nivo 1, - nivo2 ili - nivo 3)

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥ 0,5 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (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.

Mantl ćelijski limfom (MCL)

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju.

- *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Doza - nivo 1	20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Doza - nivo 2	15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana [a]
Doza - nivo 3	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Doza - nivo 4	5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana [a]
Doza - nivo 5	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana [a] 5 mg svakog drugog dana od 1. do 21. dana svakih 28 dana [a]

[a] Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg, 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok
Smanji na < 50 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i proveravati kompletnu krvnu sliku najmanje na svakih 7 dana
Vrati na ≥ 60 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (doza – nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod 50 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i proveravati kompletnu krvnu sliku najmanje na svakih 7 dana

Vrati na ≥ 60 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (doza - nivo 2, - nivo 3, - nivo 4 ili - nivo 5). Ne primenjivati doze manje od doze - nivo 5.

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok
Smanji na < 1 x 10^9/L tokom najmanje 7 dana ili Smanji na < 1 x 10^9/L uz groznicu (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ili Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i proveravati kompletnu krvnu sliku najmanje na svakih 7 dana
Vrati na ≥ 1 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (doza - nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod 1 x 10^9/L tokom najmanje 7 dana ili Smanji na < 1 x 10^9/L uz groznicu (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ili Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati na ≥1 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (doza - nivo 2, - nivo 3, - nivo 4, - nivo 5). Ne primenjivati doze manje od doze - nivo 5.

<u>Folikularni limfom</u>

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN < 1 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/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 okviru 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju, do 12 ciklusa lečenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m^2 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 [a]
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 [a]

[a] Primena lenalidomida u dozama od 5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

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

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji na < 50 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike najmanje na svakih 7 dana

Vrati na ≥ 50 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (dozom - nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod 50 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike najmanje na svakih 7 dana
Vrati na ≥ 50 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (dozom - nivo 2, - nivo 3). Ne primenjivati dozu manju od doze - nivo 3.

- *Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija*

Kada se ABN	Preporučeni tok lečenja [a]
Smanji na < 1,0 x 10^9/L tokom najmanje 7 dana ili Smanji na < 1,0 x 10^9/L uz groznicu (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ili Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Privremeno prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike najmanje na svakih 7 dana
Vrati na ≥ 1,0 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (dozom - nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod 1,0 x 10^9/L tokom najmanje 7 dana ili Smanji na < 1,0 x 10^9/L uz groznicu (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ili Smanji na < 0,5 x 10^9/L	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike najmanje na svakih 7 dana
Vrati na ≥ 1,0 x 10^9/L	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa (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)

Mantl ćelijski limfom (engl. Mantle cell lymphoma MCL) ili 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 sindoma 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 lenalidomid 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 odgovarajući medicinski nadzor u skladu sa važećim smernicama 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 terapiju lenalidomidom primenom doze narednog nižeg nivoa prema proceni lekara (videti odeljak 4.4).

- *Reakcija razbuktavanja tumora*

Prema odluci lekara, pacijenti sa 1 ili 2 stepenom reakcije razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction* TFR) mogu nastaviti primenu lenalidomida bez prekida ili promene doze. Prema odluci lekara može se primeniti terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), 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 ≤ 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 treba privremeno prekinuti i kada se toksičnost smanji na ≤ stepen 2 ponovo početi primenom doze narednog nižeg nivoa, 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, eksfolijativnog 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 treba nastavljati nakon povlačenja ovih reakcija.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija

Lek Melcetin 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, kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom starosti do 95 godina i kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom starosti do 88 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 funkcije bubrega.

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju

Pacijente sa novodijagnostikovanim 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 koji se leče 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 se leče lenalidomidom u

kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim 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 novodijagnostikovanim 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.

Mantl ćelijski limfom
Kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom lečenih lenalidomidom, nije primećena sveukupna razlika u bezbednosti i efikasnosti između pacijenata od 65 godina i starijih u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina.

Folikularni limfom
Kod pacijenata sa folikularnim limfomom lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom, ukupna stopa neželjenih događaja 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 oštećenom funkcijom bubrega

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

Kod pacijenata sa blago oštećenom funkcijom bubrega i multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromom, mantl ćelijskim limfomom ili folikularnim limfomom, nije potrebno prilagođavanje doze.

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 (engl. *End Stage Renal Disease,* ESRD) (CLcr < 30 mL/min, potrebna dijaliza).

Multipli mijelom

Funkcija bubrega (CLcr)	**Prilagođavanje doze**
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, bez potrebe za dijalizom)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan[2]
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno[2] U dane 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 5 mg, 7,5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg, 7,5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

Mijelodisplastični sindromi

Funkcija bubrega (CL_{cr})	**Prilagođavanje doze**	
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CL_{cr} < 50 mL/min)	Početna doza	5 mg jednom dnevno[1] (od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg jednom dnevno[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg svaki drugi dan[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega (CL_{cr} < 30 mL/min, bez potrebe za dijalizom)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno[1] (od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg svaki drugi dan[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dva puta nedeljno[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD)(CL_{cr} < 30 mL/min, potrebna dijaliza) U dane dijalize, dozu treba primeniti nakon dijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno[1] (od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg svaki drugi dan[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dva puta nedeljno[1] (od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)

* Preporučeni koraci u smanjivanju doze tokom terapije i ponovnog započinjanja terapije usled zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije stepena 3 ili 4 ili druge toksičnosti stepena 3 ili 4, za koje se proceni da su povezane sa lenalidomidom, kao što je navedeno iznad.
[1] Primena lenalidomida u dozi od 2,5 mgi 5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 2,5 mg i 5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

Mantl ćelijski limfom

Funkcija bubrega (CLcr)	**Prilagođavanje doze** (od 1. do 21. dana ponavljanih 28-dnevnih ciklusa)
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, bez potrebe za dijalizom)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan[2]
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) CL_{cr} < 30 mL/min, potrebna dijaliza)	5 mg jednom dnevno[2] U dane 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 5 mg, 7,5 mg i 15 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg, 7,5 mg i 15 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

Folikularni limfom

Funkcija bubrega (CLcr)	**Prilagođavanje doze** (od 1. do 21. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju)
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 60 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1,2]
Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, bez potrebe za dijalizom)	5 mg jednom dnevno.[3]
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna dijaliza)	5 mg jednom dnevno.[3] U dane dijalize, dozu treba primeniti nakon dijalize.

[1]Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako pacijent podnosi terapiju.
[2]Za pacijente sa početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze zbog lečenja neutropenije ili trombocitopenije stepena 3 ili 4 ili druge toksičnosti stepena 3 ili 4 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.
[3]Primena lenalidomida u dozi od 5 mg nije moguća sa doznim oblikom leka Melcetin. Za primenu leka jačine 5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

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 oštećenom funkcijom jetre

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

Način primene

Oralna primena.
Lek Melcetin treba uzimati oralno u otprilike isto vreme svakog dana predviđenog za uzimanje leka.
Kapsule se ne smeju otvarati, lomiti ili žvakati. Kapsule treba progutati cele, najbolje sa vodom, sa ili bez hrane.
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
- Žene u reproduktivnom periodu, osim ukoliko 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 aktivna supstanca teratogena za ljude, koja izaziva teške, životno ugrožavajuće urođene defekte. Lenalidomid je kod majmuna doveo do malformacija sličnih kao što su one opisane kod talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, teratogeni efekat kod ljudi je očekivan.

Uslovi navedeni u Programu prevencije trudnoće moraju biti ispunjeni kod svih pacijenata, osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nema mogućnost da rađa.

Kriterijumi za žene koje nemaju reproduktivnu sposobnost

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

- Godine ≥ 50 i prirodna amenoreja ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili tokom dojenja ne isključuje mogućnost rađanja).
- Prevremena insuficijencija jajnika koju je potvrdio specijalista ginekologije
- Prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija
- XY genotip, Tarnerov sindrom, ageneza uterusa

Savetovanje

Kod žena koje mogu da rađaju, lenalidomid je kontraindikovan, osim ukoliko su ispunjeni svi sledeći zahtevi:

- Žena razume kakav je očekivani teratogeni rizik za nerođeno dete
- Žena razume potrebu za efektivnom kontracepcijom, bez prekida, 4 nedelje pre započinjanja terapije, tokom celokupnog trajanja terapije i 4 nedelje nakon završetka terapije
- Čak i ako žena koja može da rađa ima amenoreju, ona mora da postupa po savetu o efektivnoj kontracepciji
- Žena treba da bude sposobna da se prilagodi merama za efektivnu kontracepciju
- Žena je informisana i razume potencijalne posledice za trudnoću i potrebu da se brzo obrati lekaru ako postoji rizik od trudnoće
- Žena razume potrebu da započne terapiju čim joj se lenalidomid izda nakon negativnog testa na trudnoću
- Žena razume potrebu i prihvata da bude podvrgnuta testovima za utvrđivanje trudnoće na najmanje 4nedelje, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda
- Žena potvrđuje da razume opasnosti i potrebne mere opreza povezane sa upotrebom lenalidomida.

Kod muških pacijenata koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci pokazuju da je lenalidomid tokom terapije prisutan u semenoj tečnosti u ekstremno niskim nivoima, a da ga nije moguće detektovati u semenoj tečnosti 3 dana nakon prestanka uzimanja supstance kod zdravih ispitanika (videti odeljak 5.2). Kao meru opreza i uzimajući u obzir posebne populacije kod kojih je vreme eliminacije produženo, kao što su pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid treba da zadovolje sledeće uslove:

- Da razumeju kakav je očekivani teratogeni rizik ukoliko održavaju seksualne odnose sa trudnom ženom ili ženom koja može da rađa
- Da razumeju potrebu da koriste kondom ukoliko održavaju seksualne odnose sa trudnom ženom ili ženom koja može da rađa, a ne koristi efektivnu kontracepciju (čak iako je muškarac imao vazektomiju), tokom trajanja terapije i najmanje 7 dana nakon prekida doziranja ili prestanka terapije.
- Da razumeju da je potrebno odmah da obaveste svog lekara ukoliko njihova partnerka zatrudni u toku njihove terapije ili kratko nakon prestanka uzimanja leka Melcetin, kao i da se preporučuje da se partnerka obrati lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja.

Kod žena u reproduktivnom periodu, lekar koji propisuje lek mora da osigura da:

- Pacijentkinja zadovoljava uslove navedene u Programu prevencije trudnoće, uključujući potvrdu da kod žene postoji odgovarajući nivo razumevanja
- Pacijentkinja je prihvatila navedene uslove.

<u>Kontracepcija</u>

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti makar jednu efikasnu metodu kontracepcije najmanje 4 nedelje pre terapije, tokom terapije i najmanje 4 nedelje nakon završetka terapije lenalidomidom, čak i u slučajevima prekida terapije, osim ako se pacijentkinja obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju koja će se potvrđivati svakog meseca. Ukoliko za pacijentkinju nije ustanovljeno da koristi efikasnu kontracepciju, mora se uputiti odgovarajuće obučenom zdravstvenom radniku radi saveta kako bi se započela kontracepcija.

Sledeće metode se mogu smatrati odgovarajućim:

- Implant
- Intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom (IUS)
- Depo preparati medroksiprogesteron acetata
- Sterilizacija podvezivanjem jajovoda
- Seksualni odnos samo sa partnerom koji je imao vazektomiju; vazektomija mora biti potvrđena sa dve negativne analize semena
- Tablete za inhibiciju ovulacije koje sadrže samo progesteron (npr. dezogestrel)

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su na terapiji lenalidomidom u kombinovanoj terapiji, kao i u manjem obimu kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i mantl ćelijskim limfomom, a koji primaju monoterapiju lenalidomidom, kombinovane tablete za oralnu kontracepciju se ne preporučuju (takođe videti odeljak 4.5). Ukoliko pacijent trenutno koristi kombinovane oralne kontraceptive, treba da pređe na jednu od prethodno navedenih efektivnih metoda kontracepcije. Rizik od venske tromboembolije postoji još 4-6 nedelja nakon prekida kombinovane oralne kontracepcije. Efikasnost kontraceptivnih steroida 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 momentu postavljanja i iregularnim vaginalnim krvarenjem. Potrebno je razmotriti profilaksu antibioticima, naročito kod pacijentkinja sa neutropenijom.

Intrauterini ulošci sa bakrom se generalno ne preporučuju usled povećanog rizika od infekcije u momentu postavljanja i menstrualnog gubitka krvi, koji može ugroziti pacijente sa neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testovi za utvrđivanje trudnoće
Prema lokalnoj praksi, kod žena u reproduktivnom periodu, testovi za utvrđivanje trudnoće minimalne osetljivostiod 25 mi.j./mL moraju se sprovesti pod medicinskim nadzorom, kako je opisano u nastavku. Ovaj zahtev se odnosi i na žene koje mogu da rađaju, a koje apsolutno i kontinuirano apstiniraju. Idealno bi bilo da se testiranje za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje leka sprovedu istog dana. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnom periodu treba da bude u roku od 7 dana od propisivanja leka.

Pre početka terapije
Test za utvrđivanje trudnoće pod medicinskim nadzorom treba izvršiti tokom konsultacija, u vreme kada je lenalidomid propisan ili 3 dana pre posete lekaru ukoliko je pacijentkinja koristila efektivnu kontracepciju 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 bar 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 odlaska kod lekara radi prepisivanja recepta ili do 3 dana pre toga.

Dodatne mere opreza
Pacijente treba uputiti da nikad ne daju ovaj lek drugoj osobi, kao i da po završetku terapije neiskorišćene kapsule vrate svom farmaceutu, radi bezbednog odlaganja.

Pacijenti ne treba da doniraju krv, semenu tečnost ili spermu tokom terapije (uključujući i vreme priveremog prekida) i najmanje 7 dana nakon prestanka 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 (videtiodeljak 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 upozorenje o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, dati savet o kontracepciji pre početka terapije i dati smernice o potrebi za testovima za utvrđivanje trudnoće. 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 (engl. *off-label use*).
U idealnom slučaju, test za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dan kada i propisivanje recepta i izdavanje leka. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnom periodu treba da bude u roku od 7 dana od propisivanja recepta i negativnog testa za utvrđivanje trudnoće sprovedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnom periodu, lekarski recept se može propisati za terapiju koja će trajati najviše 4 nedelje, u skladu sa režimima doziranja za odobrene indikacije (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima za terapiju koja će trajati 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 sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida sa deksametazonom je povezana sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno tromboze dubokih vena 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 i mantl ćelijskim limfomom, monoterapija lenalidomidom je bila povezana sa smanjenim rizikom od venske tromboembolije (prvenstveno tromboze dubokih vena i plućne embolije), nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni kombinovanom terapijom sa lenalidomidom (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijentata koji imaju multipli mijelom, kombinovana terapija lenalidomida i deksametazona je povezana sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (prvenstveno infarktom miokarda i cerebrovaskularnim događajem), a primećena je u manjem meri kod terapije lenalidomidom u kombinaciji 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.

Posledično, pacijente sa poznatim faktorima rizika za tromboemboliju – uključujući prethodnu trombozu – treba pažljivo pratiti. Treba preduzeti mere minimizacije svih promenljivih faktora rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodni tromboembolijski događaji u anamnezi, takođe može povećati rizik od tromboze kod ovih pacijenata. Stoga, 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. Kod koncentracije hemoglobina iznad 12 g/dL treba prekinuti primenu eritropoetskih lekova.

Pacijentima i lekarima se savetuje da obrate pažnju na pojavu znakova i simptoma tromboembolije. Pacijente treba uputiti da se obrate lekaru ako se kod njih jave simptomi kao što su nedostatak vazduha, bol u grudima, oticanje ruku ili nogu. Preporučuju se profilaktički antitrombotički lekovi, naročito kod

pacijenata sa dodatnim trombotičkim faktorima rizika. Odluku o primeni antitrombotičkih profilaktičkih mera treba doneti na osnovu pažljive procene postojećih faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Ukoliko se kod pacijenta javi bilo koji tromboembolijski događaji, terapija 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 ponovo započeti sa početnom dozom nakon procene koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom terapije 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 limitiraju dozu lenalidomida su neutropenija i trombocitopenija. Kompletna krvna slika, uključujući leukocitarnu formulu, broj trombocita, vrednosti hemoglobina i hematokrita treba da se odrede na početku lečenja, svake nedelje tokom prvih 8 nedelja terapije lenalidomidom, a zatim mesečno, kako bi se pratila pojava citopenija. Kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom, kontrolu treba sprovoditi svake 2 nedelje u 3.i 4. ciklusu, a zatim na početku svakog ciklusa. 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. Može biti potreban privremeni prekid terapije i/ili redukcija doze (videti odeljak 4.2).
U slučaju neutropenije, lekar treba da razmotri upotrebu faktora rasta u zbrinjavanju pacijenta. Pacijente treba posavetovati da odmah prijave febrilne epizode.

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

Istovremena primena lenalidomida sa drugim mijelosupresivnim lekovima treba da se sprovodi uz oprez.

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

Neželjena dejstva iz CALGB 100104 uključuju događaje prijavljene nakon velikih doza melfalana i ASCT (HDM/ASCT) kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza je identifikovala događaje koji su se dogodili nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-002, neželjena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Sveukupno, neutropenija stepena 4 opažena je sa većom učestalošću kod terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na terapiju održavanja placebom u 2 studije procenjujući terapiju održavanja lenalidomidom kod NDMM pacijenata koji su bili podvrgnuti ASCT (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan neželjeni događaj nastao tokom terapije, a koji vodi do prekida terapije lenalidomidom, prijavljena je kod 2,2% pacijenata u CALGB 100104 i kod 2,4% pacijenata u IFM 2005-02. Febrilna neutropenija stepena 4 je prijavljena sa sličnom učestalošću kod terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa terapijom održavanja placebom u obe studije (0,4% naspram 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije

održavanja] u CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u IFM 2005-02). Pacijente treba savetovati da odmah prijave febrilne epizode, možda će biti potreban privremeni prekid terapije i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2)

Trombocitopenija stepena 3 i 4 je primećena sa većom učestalošću kod terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na terapiju održavanja placebom u studijama koje procenjuju terapiju održavanja lenalidomidom kod NDMM pacijenata koji su bili podvrgnuti ASCT (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u IFM 2005-02. Savetuje se da pacijenti i lekari prate pojavu znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije i epistakse, a naročito 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 (2,7% prema 5,9%) u studiji SWOG S0777. Stadijum 4 febrilne neutropenije prijavljen je sa sličnom učestalošću kod RVd grupe i Rd grupe (0,0% prema 0,4%). Pacijente 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 malom dozom deksametazona

Neutropenija stepena 4 uočena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona, u manjem obimu nego u poredbenoj grupi (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 stepena 4 podudarale su se sa poredbenom grupom (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 stepena 3 i 4 uočena je u manjem obimu u Rd i Rd18 grupama nego u poredbenoj grupi (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 stepena 4 (34,1% u grupi pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, nakon čega je sledio lenalidomid [MPR+R] i pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom nakon čega je sledio placebo [MPR+p] u poređenju sa 7,8% pacijenata lečenih sa MPp+p; videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije stepena 4 retko su opažene (1,7% kod pacijenata lečenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0 % kod pacijenata lečenih s MPp+p; videti odeljak 4.8).

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom 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).

- Mutipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i najmanje jednom prethodnom terapijom je povezana sa većom incidencom neutropenije stepena 4 (5,1 % kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,6 % kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon; videti odeljak 4.8). Retko su primećene epizode febrilne neutropenije stepena 4 (0,6 % kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0 % kod pacijenata koji su dobijali 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 dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 2,3 % odnosno 0,0 % kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon; videti odeljak 4.8).

- Mijelodisplastični sindromi

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

- Mantl ćelijski limfom

Terapija lenalidomidom kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom je povezana sa većom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 i trombocitopenije u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi (videti odeljak 4.8).

- Folikularni limfom

Kombinacija lenalidomida sa rituksimabom kod pacijeanata 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 proveri na početku i prati tokom terapije.

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu za koji se zna da izaziva ozbiljnu perifernu neuropatiju. Nije uočeno povećanje učestalosti pojave periferne polineuropatije kada se u terapiji novodijagnostikovanog multiplog mijeloma lenalidomidom primenjivao u kombinaciji sa deksametazonom ili melfalanom i prednizonom ili 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 supkutano. 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). Prijavljeni su slučajevi TLS i reakcije razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Rizik od TLS i TFR postoji kod pacijentata 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.

- Mantl ćelijski limfom

Preporučuje se pažljivo praćenje i procena TFR. Rizik od TFR može postojati kod pacijenata sa velikim međunarodnim prognostičkim indeksom za mantl ćelijski limfom (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) u trenutku postavljanja dijagnoze ili sa velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija sa ≥ 7 cm u najdužem prečniku) na početku. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti (engl. *progression of disease*, PD). Kod pacijenata sa TFR stepena 1 ili 2 u ispitivanjima MCL-002 i MCL-001, simptomi TFR su lečeni kortikosteroidima, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o preduzimanju terapijskih mera za lečenje TFR treba doneti nakon pažljive kliničke procene svakog pojedinog pacijenta (videti odeljak 4.2 i 4.8).

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljiv nadzor i procena TFR-a. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti. Kod pacijenata 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 TFR-a 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

- Mantl ćelijski limfom

Lenalidomid se ne preporučuje za lečenje pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom ukoliko postoje druge mogućnosti lečenja.

Preuranjena smrt

U ispitivanju MCL-002 zabeleženo je ukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 nedelja). Pacijenti sa velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u grupi koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi. Unutar 52 nedelje te brojke iznosile su 32/81 (40%) odnosno 6/28 (21%) (videti odeljak 5.1).

Neželjeni događaji

U ispitivanju MCL-002, tokom 1. ciklusa lečenja obustavljena je terapija za 11/81 (14%) pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom u grupi koja je primala lenalidomid u poređenju sa 1/28 (4%) u kontrolnoj grupi. Glavni razlog za obustavu lečenja kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom tokom 1. ciklusa u grupi lečenoj lenalidomidom bili su neželjeni događaji; 7/11 (64%).
Stoga pacijente sa velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.8) uključujući znake reakcije razbuktavanja tumora (TFR). Za prilagođavanje doze kod TFR videti odeljak 4.2.
Veliko opterećenje tumorskom masom definisano je kao najmanje jedna lezija sa ≥ 5 cm u prečniku ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Alergijske reakcije i ozbiljne reakcije na koži

Kod pacijenata lečenih lenalidomidom 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) (videti odeljak 4.8).
Lekari treba da upozore 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, eksfolijativni ili bulozni osip, ili ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS i više se ne sme uvoditi nakon prekida zbog ovih reakcija. Privremeni 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 unakrsne reakcije između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa anamnezom ozbiljnog osipa povezanog sa primenom talidomida ne bi trebalo da primaju lenalidomid.

Drugi primarni maligniteti
U kliničkim ispitivanjima je primećeno povećanje pojave drugih primarnih maligniteta (engl. *second primary malignancies* - SPM) kod prethodno lečenih pacijenata od mijeloma koji su dobijali 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 su solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji nisu prikladni za transplantaciju, primećena stopa incidence hematoloških SPM (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 (1,75 na 100 osoba-godina) u poređenju sa onima koji su primali melfalan u kombinaciji sa prednizonom (0,36 na 100 osoba-godina).

Povećanje stope incidence solidnih tumora kao SPM od 2,12 puta 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 ili tokom 18 meseci, stopa incidence hematoloških SPM (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

Povećanje stope incidence solidnih tumora kao SPM od 1,3 puta primećen je kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije ili tokom 18 meseci (1,58 na 100 osoba-godina), 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 leka Melcetin u takvim slučajevima.

Stopa incidence hematoloških malignih bolesti, pre svega AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uključujući *Hodgkin*-ov limfom) bila je 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 bila je 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 promenljive, uključujući kompleksnu citogenetiku, povezane su sa progresijom bolesti u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju poremećaj deleciju 5q. U kombinovanoj analizi dva klinička ispitivanja lenalidomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom malog ili srednjeg-1 rizika, ispitanici 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 dodatnim citogenetskim poremećajem.

Usled toga, odnos koristi i rizika primene lenalidomida kod MDS povezanog 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).

Progresija u druge maligne bolesti kod mantl ćelijskog limfoma

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

Druge primarne maligne bolesti kod folikularnog limfoma

U relapsnoj/refraktornoj studiji indolentnog ne-*Hodgkin*-ovog 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 treba da prate pacijente zbog uočavanja razvoja SPM-a. Pri razmatranju lečenja lenalidomidom treba uzeti uobzir 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 neuobičajeni rezultati testova funkcije jetre, a uglavnom su bili asimptomatski i reverzibilni nakon privremenog 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 oštećenom funkcijom jetre.

Infekcija sa ili bez neutropenije
Pacijenti sa multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju.
Viša stopa infekcija je zabeležena sa lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom nego uz MPT kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, i sa terapijom održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih ćelija.
Infekcije ≥ stepena 3 javile su se u prisustvu neutropenije kod manje od jedne trećine pacijenata. Pacijente sa poznatim faktorima rizika za infekcije treba pažljivo pratiti. Svim pacijentima treba savetovati da na prvi znakinfekcije (npr. kašalj, povišena telesna temperatura, itd.) što pre potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanji težina.

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 insufucijencije 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 polioma virus (engl. *human polyomavirus- John Cunningham virus* JCV) DNK lančanom reakcijom polimeraze (PCR) ili biopsijom mozga sa testiranjem na JCV. Negativan PCR 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, ozibljne 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 Melcetin sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po kapsuli, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

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) povećala je izloženost 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 efektivnu metedu kontracepcije. Ukoliko žena na terapiji lenalidomidom zatrudni, terapija se mora prekinuti i pacijentkinju treba uputiti na pregled i savetovanje

lekaru koji je specijalizovan ili ima iskustva u teratologiji. Ukoliko partnerka pacijenta muškog pola koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se da se partnerka uputi na pregled i savetovanje lekaru koji je specijalizovan ili ima iskustva u teratologiji.

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 privremenog prekida lečenja i nedelju dana nakon prestanka lečenja ukoliko je njihova partnerka trudna ili je u reproduktivnom periodu, a 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). Zbog toga, teratogeni efekat lenalidomida je očekivan i lenalidomid je kontraindikovan 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 motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lenalidomid ima mali ili umeren uticaj na sposobnosti upravljanje vozilom i rukovanje mašinama. Umor, vrtoglavica, pospanost, vertigo i zamućen vid su prijavljeni kod upotrebe lenalidomida. Zbog toga je potrebna pažnja pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti ASCT i lečeni terapijom održavanja lenalidomidom
Primenjen je konzervativan pristup u određivanju neželjenih dejstava iz CALGB 100104. Neželjena dejstva opisana u Tabeli 1 uključuju događaje prijavljene nakon HDM/ASCT kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza koja je identifikovala događaje koji su se dogodili 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 2005-02, neželjena dejstva su bila samo iz perioda terapije održavanja.

Ozbiljna neželjena dejstva primećena češće (≥5%) sa terapijom održavanja lenalidomidom u odnosu na placebo su bila:

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

U studiji IFM 2002-02, češće primećena neželjena dejstva kod terapije održavanja lenalidomidom u odnosu na placebo 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 odnosu na placebo bila su neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), dijareja (54,5% [46,4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcije gornjih disajnih puteva (26,8% [26,8%]), umor (22,8% [17,9%]), leukopenija (22,8% [18,8%]) i anemija (21,0% [13,8%]).

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

U SWOG S0777 studiji, ozbiljna neželjena dejstva primećena češće (≥ 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%) • dehidratacija (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 (≥ 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 (≥ 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%).

Mantl ćelijski limfom
Ukupan bezbednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom je zasnovan na podacima od ukupno 254 pacijenata uključenih u randomizovano, kontrolisano ispitivanje faze II MCL-002 (videti odeljak 5.1).
Osim toga, u tabeli 3 prikazana su i neželjena dejstva iz dodatnog ispitivanja MCL-001.

Ozbiljna neželjena dejstva koja su u ispitivanju MCL-002 češće primećena (sa razlikom od najmanje 2 postotna boda) u grupi lečenoj lenalidomidom u poređenju sa kontrolnom grupom bila su:
- Neutropenija (3,6%)
- Plućna embolija (3,6%)
- Dijareja (3,6%).

Najčešće primećena neželjena dejstva koja su se u ispitivanju MCL-002 pojavila češće u grupi koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj grupi bila su: neutropenija (50,9%), anemija (28,7%), dijareja (22,8%), umor (21,0%), konstipacija (17,4%), pireksija (16,8%) i osip (uključujući alergijski dermatitis) (16,2%).

U ispitivanju MCL-002 zabeleženo je ukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 nedelja). Pacijenti sa velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u grupi koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi. Unutar 52 nedelje te brojke iznosile su 32/81 (39,5%) odnosno 6/28 (21%) (videti odeljak 5.1).

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

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 NHL-007 randomizovane, kontrolisane studije faze 3. Osim toga, u tabelu 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 klasama sistema organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥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

Klasa sistema organa/Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. do 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	Veoma često pneumonije[◊,a], infekcija gornjih disajnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis[◊], influenca[◊], gastroenteritis[◊], sinuzitis, nazofaringitis, rinitis Često infekcija[◊], infekcija urinarnog trakta[◊*], infekcija donjih disajnih puteva, infekcija pluća[◊]	Veoma često pneumonije[◊,a] neutropenijska infekcija Često 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)	Često mijelodisplastični sindrom[◊,*]	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često neutropenija[^,◊] febrilna neutropenija[^,◊] trombocitopenija[^,◊], anemija leukopenija[◊] limfopenija	Veoma često neutropenija[^,◊] , febrilna neutropenija[^,◊] , trombocitopenija[^,◊] , anemija, leukopenija[◊] , limfopenija Često pancitopenija[◊]
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često hipokalemija	Često hipokalemija dehidratacija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često parestezija Često periferna neuropatija[c]	Često glavobolja
Vaskularni poremećaji	Često plućna embolija[◊,*]	Često tromboza dubokih vena [^,◊,d]
Respiratorni, torakalni i medijstinalni poremećaji	Veoma često kašalj Često dispneja[◊] rinoreja	Često dispneja[◊]
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često dijareja konstipacija bol u abdomenu mučnina Često povraćanje bol u gornjem abdomenu	Često dijareja, povraćanje mučnina

Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često izmenjeni rezultati ispitivanja funkcije jetre	Često izmenjeni rezultati ispitivanja funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često osip suva koža	Često osip pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često mišićni spazmi Često mijalgija bol u mišićno-koštanom tkivu	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često umor astenija pireksija	Često 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 paneumonija, 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] " Tromboza dubokih vena " je kombinovani termin za neželjena dejstva koji uključuje sledeće preporučene termine: tromboza dubokih vena, 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

Klasa sistema organa/Preporučeni termin	**Sva neželjena dejstva/učestalost**	**Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost**

Infekcije i infestacije	Veoma često pneumonija[◊,◊◊] infekcije gornjih disajnih puteva[◊] bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊] rinitis Često sepsa[◊,◊◊] infekcija pluća[◊◊], infekcija urinarnog trakta[◊◊], sinuzitis[◊]	Često 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	Povremeno karcinom bazalnih ćelija[◊,^] kancer skvamoznih ćelija kože[^,*,◊]	Često akutna mijeloidna leukemija[◊] mijelodisplastični sindrom[◊] karcinom skvamoznih ćelija kože[^,◊,**] Povremeno akutna leukemija T-ćelija[◊] karcinom bazalnih ćelija[◊,^] sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često neutropenija[^,◊,◊◊] trombocitopenija[^ ◊,◊◊] anemija[◊] hemoragijski poremećaj[^] leukopenija limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊] pancitopenija[◊] Povremeno hemoliza, autoimuna hemolitička anemija hemolitička anemija	Veoma često neutropenija[^,◊,◊◊] trombocitopenija[^,◊,◊◊] anemija[◊] leukopenija limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊] pancitopenija[◊] hemolitička anemija Povremeno hiperkoagulacija koagulopatija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno preosetljivost[^]	
Endokrini poremećaji	Često Hipotireoidizam	

Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često hipokalemija[◊,◊◊] hiperglikemija hipoglikemija hipokalcemija[◊] hiponatremija[◊] dehidratacija[◊◊] smanjen apetit[◊◊] smanjena telesna masa Često hipomagnezijemija hiperurikemija hiperkalcemija[+]	Često hipokalemija[◊,◊◊] hiperglikemija hipokalcemija[◊] dijabetes melitus[◊] hipofosfatemija hiponatremija[◊] hiperurikemija giht dehidratacija[◊◊] smanjeni apetit[◊◊] smanjena telesna masa
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često depresija nesanica Povremeno gubitak libida	Često depresija nesanica
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često periferne neuropatije[◊◊] parestezija, vrtoglavica[◊◊] tremor poremećaj osećaja čula ukusa glavobolja Često ataksija poremećaj ravnoteže sinkopa[◊◊] neuralgija dizestezija	Veoma često periferne neuropatije[◊◊] Često cerebrovaskularni događaj[◊◊] vrtoglavica[◊] sinkopa[◊◊] neuralgija Povremeno intrakranijalno krvarenje[^] tranzitorni ishemijski atak cerebralna ishemija
Poremećaji oka	Veoma često katarakte zamućen vid Često smanjena oštrina vida	Često katarakta Povremeno slepilo
Poremećaji uha i labirinta	Često gluvoća (uključujući oslabljen sluh) tinitus	
Kardiološki poremećaji	Često atrijalna fibrilacija[◊,◊◊] bradikardija Povremeno aritmija produženje QT intervala atrijalno treperenje ventrikularne ekstrasistole	Često infarkt miokarda (uključujući akutni)[^◊] atrijalna fibrilacija[◊,◊◊] kongestivna srčana insuficijencija[◊] tahikardija insuficijencija srca[◊,◊◊] ishemija miokarda[◊]

Vaskularni poremećaji	Veoma često venski tromboembolijski događaji[^] prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija[^, ◊,◊◊] hipotenzija[◊◊] Često hipertenzija ekhimoza[^]	Veoma često venski tromboembolijski događaji^, prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija[^,◊,◊◊] Često vaskulitis hipotenzija[◊◊] hipertenzija Povremeno ishemija periferna ishemija, intrakranijalna venska sinusna tromboza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često dispneja[◊,◊◊] epistaksa^ kašalj Često disfonija	Često respiratorni distres[◊] dispneja[◊,◊◊] pleuralni bol[◊◊] hipoksija[◊◊]
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često dijareja[◊,◊◊] konstipacija[◊] abdominalni bol[◊◊] mučnina povraćanje[◊◊] dispepsija suva usta stomatitis Često gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, krvarenje iz hemoroida, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje desni)[^,◊◊] disfagija Povremeno kolitis zapaljenje slepog creva	Često gastrointestinalno krvarenje[^, ◊,◊◊] opstrukcija tankog creva[◊◊] dijareja[◊◊] konstipacija[◊] abdominalni bol[◊◊] nauzeja povraćanje[◊◊]

Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često povećanje vrednosti alanin aminotransferaze povećanje vrednosti aspartat aminotrasferaze Često hepatocelularna povreda◊◊ izmenjeni rezultati testova funkcije jetre◊ hiperbilirubinemija Povremeno insuficijencija jetre^	Često holestaza◊ hepatotoksičnost hepatocelularna povreda◊◊ povećanje vrednosti alanin aminotransferaze izmenjeni testovi funkcije jetre◊ Povremeno insuficijencija jetre^
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često osipi◊◊ pruritus Često urtikarija hiperhidroza suva koža hiperpigmentacija kože ekcem eritem Povremeno osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima◊◊ promena boje kože fotosenzitivna reakcija	Često osipi◊◊ Povremeno osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima◊◊
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često 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◊ Često oticanje zglobova	Često mišićna slabost◊◊ bol u kostima◊ bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu(uključujući bol u leđima ◊,◊◊) Povremeno oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često renalna insuficijencija (uključujući akutnu insuficijenciju) ◊,◊◊ Često hematurija^ retencija urina urinarna inkontinencija	Povremeno renalna tubularna nekroza

	Povremeno stečeni Fankonijev sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često erektilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često zamor[◊,◊◊] edem (uključujući periferni edem) pireksija[◊,◊◊] astenija sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, mijalgiju, mišićno-koštani bol, glavobolju i drhtavicu) Često bol u grudima letargija	Veoma često zamor[◊,◊◊] Često edem, periferni pireksija[◊,◊◊] astenija
Ispitivanja	Veoma često povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi Često povećane vrednosti C-reaktivnog proteina	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često pad kontuzija^	

[◊◊] Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa NDMM, koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom.

^ Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

◊ Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom, 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 ispitivanjim kod pacijenata sa novodijagnostikovanim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom.

Sažeti tabelarni prikaz za monoterapiju

Sledeće tabele su izvedene na osnovu podataka sakupljenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi i mantl ćelijski limfom 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	Veoma često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊]	Veoma često pneumonija[◊] Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊] bronhitis

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često trombocitopenija^,◊ neutropenija^,◊ anemija◊, leukopenija	Veoma često trombocitopenija^,◊ neutropenija^,◊ anemija◊, leukopenija Često febrilna neutropenija^,◊
Endokrini poremećaji	Veoma često hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često smanjeni apetit Često preopterećenje gvožđem smanjena telesna masa	Često hiperglikemija◊ smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		Često promena raspoloženja◊~
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često vrtoglavica glavobolja Često parestezija	
Kardiološki poremećaji		Često akutni infarkt miokarda^,◊ atrijalna fibrilacija◊ insuficijencija srca◊
Vaskularni poremećaji	Često hipertenzija hematom	Često venski tromboembolijski događaji, prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija^,◊
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često epistaksa^	
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često dijareja◊ abdominalni bol (uključujući gornji deo abdomena) mučnina povraćanje konstipacija Česta suva usta dispepsija	Često dijareja◊ mučnina zubobolja
Hepatobilijarni poremećaji	Često izmenjeni rezultati testova funkcije jetre	Često izmenjeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često osipi suva koža pruritus	Često osipi pruritus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često mišićni spazmi bol u mišićno-koštanom tkivu (uključujući bol u leđima[◊] i bol u ekstremitetima) atralgija mijalgija	Često bol u leđima[◊]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Često renalna insuficijencija[◊]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često zamor periferni edem sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mijalgiju, mišićno-koštani bol, glavobolju)	Često pireksija
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Često 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 za 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 kod ≥ 5% ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim 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 lečenoj 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 lečenoj 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 kod ≥ 5% ispitanika koji su lečeni 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.

Tabela 4: Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom lečenih lenalidomidom

Klasa sistemaorgana / Preporučeni termin	**Sva neželjena dejstva lekova/učestalost**	**Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost**
Infekcije i infestacije	Veoma često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊] bazofaringitis pneumonija[◊] Često sinuzitis	Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊] pneumonija[◊]

Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Često reakcija razbuktavanja tumora	Često reakcija razbuktavanja tumora kancer skvamoznih ćelija kože^,◊ karcinom bazalnih ćelija^,◊
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često trombocitopenija^ neutropenija^,◊ leukopenija◊ anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊	Veoma često trombocitopenija^ neutropenija^,◊ anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊ leukopenije◊
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često smanjeni apetit smanjena telesna masa hipokalemija Često dehidratacija	Često dehidratacija◊ hiponatremija hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	Često insomnija	
Poremećaji nervnog sistema	Često disgeuzija glavobolja periferna neuropatija	Često periferna senzorna neuropatija letargija
Poremećaji uha i labirinta	Često vertigo	
Kardiološki poremećaji		Često infarkt miokarda (uključujući akutni)^,◊ srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	Često hipotenzija◊	Često tromboza dubokih vena ◊ plućna embolija^,◊ hipotenzija◊
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često dispneja	Često dispneja◊
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često dijareja◊ mučnina◊ povraćanje◊ konstipacija Često abdominalni bol◊	Često dijareja◊ abdominalni bol◊ konstipacija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često osipi (uključujući alergijski dermatitis) pruritus Često noćna znojenja suva koža	Često osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često mišićni spazmi, bol u leđima Često atralgija bol u ekstremitetima mišićna slabost◊	 Često bol u leđima mišićna slabost◊ atralgija bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Često renalna insuficijencija◊
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često umor astenija◊ periferni edem sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju◊, kašalj) Česta jeza	 Često pireksija◊ astenija◊ umor

^Videti odeljak 4.8 opis odabranih neželjenih dejstava

◊Neželjena dejstva prijavljena kao ozbiljna u kliničkim ispitivanjima mantl ćelijskog limfoma

Algoritam koji se primenjuje za mantl ćelijski limfom:

- Kontrolisana studija faze II za mantl ćelijski limfom
  - Sva neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja kod ≥ 5% ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe bar 2%
  - Sva neželjena dejstva stepena 3 ili 4 koja su se pojavila zbog lečenja kod ≥1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe bar 1%
  - Sva neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja kod ≥1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe bar i kontrolne grupe bar 1%
- Studija faze II na jednoj grupi za mantl ćelijski limfom
  - Sva neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja kod ≥ 5% ispitanika
  - Sva neželjena dejstva stepena 3 ili 4 koja su se pojavila zbog lečenja, prijavljena kod 2 ili više ispitanika
  - Sva ozbiljni neželjena dejstva, koja su se pojavila zbog lečenja, prijavljena kod 2 ili više ispitanika

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

MedDRA klasifikacija sistemaorgana / Preporučeni termin	**Sva neželjena dejstva / učestalost**	**Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena / učestalost**

Infekcije i infestacije	Veoma često infekcije gornjih respiratornih puteva Često pneumonija◊, influenca, bronhitis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta	Često pneumonija◊, sepsa◊, infekcija pluća, bronhitis, gastroenteritis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, celulitis◊
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Veoma često reakcija razbuktavanja tumora^ Često karcinom skvamoznih ćelija kože◊,^,+	Često karcinom bazalnih ćelija^,◊
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često neutropenija^,◊ anemija◊ trombocitopenija^ leukopenija** limfopenija***	Veoma često neutropenija^,◊ Često anemija◊ trombocitopenija^ febrilna neutropenija◊ pancitopenija leukopenija** limfopenija***
Poremećaji metabolizma iishrane	Veoma često smanjeni apetit hipokalemija Često hipofosfatemija dehidracija	Često dehidracija hiperkalcemija◊ hipokalemija hipofosfatemija hiperurikemija
Psihijatrijski poremećaji	Često depresija nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često glavobolja vrtoglavica Često periferna senzorna neuropatija disgeuzija	Često sinkopa
Kardiološki poremećaji	Povremeno aritmija◊	
Vaskularni poremćaji	Često hipotenzija	Često plućna embolija^,◊ hipotenzija

Respiratorni, torakalnii medijastinalni poremećaji	Veoma često dispneja◊ kašalj Često orofaringealni bol disfonija	Često dispneja◊
Gastrointestinalni poremećaji	Vrlo često bol u abdomenu◊ dijareja konstipacija mučnina povraćanje dispepsija Često bol u gornjem abdomenu stomatitis suva usta	Često bol u abdomenu◊ dijareja konstipacija stomatitis
Poremećaji kože i potkožnogtkiva	Vrlo često osip* pruritus Često suva koža noćna znojenja eritem	Često osip* pruritus
Poremećaji mišićno-koštanogsistema i vezivnog tkiva	Veoma često mišićni spazmi bol u leđima artralgija Često bol u ekstremitetima mišićna slabost mišićno-koštani bol mijalgija bol u vratu	Često mišićna slabost bol u vratu
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Često akutno oštećenje funkcije bubrega◊
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često pireksija zamor astenija periferni edem Često slabost jeza	Često zamor astenija

Ispitivanja	Veoma često povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Često smanjena telesna masa povećanje koncentracije bilirubina u krvi	

^ videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava
Algoritam primenjen kod folikularnog limfoma:
Kontrolisano ispitivanje faze 3:

- Neželjena dejstva u ispitivanju NHL-007 - sva neželjena dejstva koji su se pojavila zbog lečenja, s tim da je ≥ 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)
- Neželjena dejstva stepena 3/4 u ispitavanju 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)
- 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 III:

- Neželjena dejstva u ispitivanju NHL-008 - sva neželjena dejstva koja su se pojavila tokom lečenja kod ≥ 5,0% ispitanika
- Neželjena dejstva stepena 3/4 u ispitivanju NHL-008 – sva neželjena dejstva stepena 3/4 koja su se pojavila zbog lečenja prijavljena su kod ≥ 1,0% ispitanika
- Ozbiljna neželjena dejstva u ispitivanju NHL-008 - sva ozbiljna neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja prijavljena su kod ≥ 1,0% ispitanika

◊ neželjena doejstva 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 na prethodno navedena neželjena dejstva uočena u pivotalnim kliničkim ispitivanjima, sledeća tabela je dobijena iz podataka prikupljenih nakon stavljanja leka u promet.

Tabela 6: Neželjena dejstva leka prijavljena nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata lečenih lenalidomidom

Klasa sistema organa / Preporučeni termin	**Sva neželjena dejstva lekova/učestalost**	**Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost**
Infekcije i infestacije	Nije poznato virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster ihepatitisa B	Nije poznato virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster i hepatitisa B
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Retko sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nije poznato stečena hemofilija	
Poremećaji imunskog sistema	Retko anafilaktička reakcija^ Nije poznato odbacivanje transplantiranog organa	Retko anafilaktička reakcija^

Endokrini poremećaji	Često hipertireoidizam	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno plućna hipertenzija	Retko plućna hipertenzija Nije poznato intersticijalni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji		Nije poznato pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući divertikularne perforacije, kao i perforacije tankog i debelog creva)^
Hepatobilijarni poremećaji	Nije poznato akutna insuficijencija jetre^ toksični hepatitis^ citolitički hepatitis^ holestatski hepatitis^ mešoviti citolitički/holestatski hepatitis^	Nije poznato akutna insuficijencija jetre^ toksični hepatitis^
Poremećaji kože ipotkožnog tkiva		Povremeno angioedem Retko *Stevens-Johnson*-ov sindrom^ toksična epidermalna nekroliza^ Nije poznato 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 teške, životno ugrožavajuće urođene defekte. Lenalidomid je kod majmuna doveo do malformacija sličnih kao što su one opisane kod 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 povezana je 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 CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan neželjeni događaj nastao tokom terapije koji vodi do prekida terapije lenalidomidom prijavljena je kod 2,2% pacijenata u CALGB 100104 i 2,4% pacijenata u IFM 2005-02. Febrilna neutropenija stepena 4 prijavljena je sa sličnom učestalošću u grupi koja je primala terapiju održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupom koja je bila na terapiji održavanja placebom u obe studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon

početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u IFM 2005-02.

Terapija održavanja lenalidomidom nakon ASCT povezana je 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 CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u 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% prema 5,9%) u SWOG S0777 studiji. Febrilna neutropenija stepena 4 primećena je sa sličnom učestalostću u RVd grupi u poređenju sa Rd grupom (0,0% prema 0,4%).

Trombocitopenija stepena 3 i 4 primećena je u RVd grupi u većoj meri nego u Rd komparator grupi (17,2% prema 9,4%).

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

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

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

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: 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 povezana je sa većom učestalošću neutropenije stepena 4 (34,1% za MPR+R/MPR+p) u poređenju za MPp+p (7,8%). Opažena 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 stepena 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 povezana sa većom incidencom neutropenije stepena 4 (5,1 % kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,6 % kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon). Retko su primećene epizode febrilne neutropenije stepena 4 (0,6 % kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0 % kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon).

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

- Mijelodisplastični sindromi

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima, lenalidomid je povezan sa većom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 (74,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 14,9% kod pacijenata koji su dobijali 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 povezan sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 i stepena 4 (37% kod pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 1,5% kod pacijenata koji su primali placebo u studiji faze III).

- Mantl ćelijski limfom

Kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom, lenalidomid je povezan sa većom incidencom neutropenije stepena 3 i 4 (43,7% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u poređenju sa 33,7% kod pacijenata u kontrolnoj grupi u studiji faze II). Epizode febrilne neutropenije stepena 3 i 4 su primećene kod 6,0% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 2,4% pacijenta u kontrolnoj grupi.

- 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 placebom/rituksimabom). Svi slučajevi neutropenije stepena 3 ili 4 bili su reverzibilni nakon prekida terapije, smanjenja doze i/ili potpornih 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 placebom/rituksimabom).
Lenalidomid u kombinaciji sa rituksimabom takođe je povezan sa većom incidencom trombocitopenije stepena 3 ili 4 (1,4% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/rituximabom u poređenju sa 0% kod pacijenata koji su primali placebo/rituksimab).

Venska tromboembolija

Povećan rizik od tromboze dubokih vena i plućne embolije povezan je sa upotrebom lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i u manjem obimu kod pacijenata lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom ili monoterapijom lenalidomidom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, sa mijelodisplastičnim sindromima i mantl ćelijskim limfomom (videti odeljak 4.5).
Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna istorija tromboze dubokih vena, takođe može povećati rizik od tromboze kod ovakvih pacijenata.

Infarkt miokarda

Kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid prijavljen je 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 hemoroida, rektalno krvarenje); poremećaji bubrega i urinarnog sistema (hematurija); povrede, trovanja i proceduralne komplikacije (kontuzija) i vaskularni poremećaji (ekhimoza).

Alergijske reakcije i ozbiljne reakcije na koži
Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija uključujući angioedem, anafilaktičke reakcije i ozbiljne reakcije na koži, uključujući SJS, TEN i DRESS pri upotrebi lenalidomida. U literaturi je prijavljena mogućnost pojave unakrsne reakcije između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa istorijom ozbiljnog osipa povezanog sa primenom talidomida ne smeju primati lenalidomid (videti odeljak 4.4).

Drugi primarni maligniteti
U kliničkim ispitivanjima kod prethodno lečenih pacijenata sa mijelomom koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnim grupama, uglavnom obuhvataju karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože.

Akutna mijeloidna leukemija
- 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). Ovo povećanje nije primećeno u kliničkim ispitivanjima novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazom, u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindromi

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku i TP53 mutacije povezane su sa progresijom bolesti kod pacijenata sa AML, koji su zavisni od transfuzija i koji imaju prisutan poremećaj deleciju 5q (videti odeljak 4.4). Procenjeni dvogodišnji kumulativni rizik od progresije bolesti u AML iznosio je 13,8% kod pacijenata sa izolovanim poremećajem 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 lenalomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastični sindrom, procenjena dvogodišnja stopa progresije u AML bila je 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 (p=0,0038). Kod pacijenata sa pozitivnim nalazom IHC-p53, 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 odgovor nije postignut (34,8%).

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

Rabdomioliza
Primećeni su retki slučajevi rabdomiolize, neki od njih kod primene lenalidomida 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 MCL-002, TFR se razvila kod približno 10% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 0% pacijenata u kontrolnoj grupi. Većina događaja nastala je tokom 1. ciklusa, svi su procenjeni kao događaji povezani sa lečenjem, a većina ih je bila stepena 1 ili 2. Rizik od TFR može postojati kod pacijenatasa visokim MIPI u trenutku postavljanja dijagnoze ili sa velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija sa ≥

7 cm u najdužem prečniku) na početku. U ispitivanju MCL-002, TLS je prijavljen kod po jednog pacijenta iz obe lečene grupe. U dodatnom ispitivanju MCL-001, TFR imalo je približno 10% ispitanika; svi prijavljeni slučajevi bili su stepena ozbiljnosti 1 ili 2 i za sve je procenjeno da su povezani sa lečenjem.
Većina događaja nastala je tokom 1. ciklusa. U ispitivanju MCL-001 nisu prijavljeni slučajevi TLS (videti odeljak 4.4).
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 lečenoj lenalidomidom/rituksimabom dogodila se tokom prva dva ciklusa lečenja. Kod jednog pacijent sa FL u grupi sa lenalidomido/rituksimabom javila se TFR 3. stepena u odnosu na grupi koja je primala placebo/rituksimab u kojoj nije prijavljena ni kod jednog pacijenta. U studiji NHL-008, kod 7/177 (4,0%) pacijenata sa FL se razvio 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 studiji 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: Imunosupresivi; 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 vezuje 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 imunutet 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 (MDS 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 endotelnih ćelijai 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 šest 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 II kod mantl ćelijskog limfoma i jednog ispitivanja faze III i jednog ispitivanja faze IIIb 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 lenalidomid ili placebo. Doza održavanja je bila 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana tokom 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, koje se prvo dogodi; studija nije omogućila parametar praćenja ukupnog preživljavanja. Ukupno je randomizovano 460 pacijenata: 231 pacijent u grupu lenalidomida i 229 pacijenata u grupu placeba. Demografski podaci, kao i

karakteristike pacijenata koje su povezane sa bolešću, 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 uočena je u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom i u podgrupi pacijenata koji nisu postigli potpuni odgovor.

Rezultati studije, koristeći prekid od 01. februara 2016, prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7: Sažetak ukupnih podataka o efikasnosti

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS prema proceni istraživača		
Medijana[a] trajanja PFS, meseci (95% CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,7)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95% CI][c]; p-vrednost	**0,61** (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2[e]		
Medijana[a] PFS2 vremena, meseci (95% CI) [b]	**80,2** (63,3; 101,8)	**52,8** (41,3; 64,0)
HR [95% CI]c; p-vrednost	**0,61** (0,48; 0,78); <0,001	
Ukupno preživljavanje		
Medijana[a] OS vremena, meseci (95% CI)[b]	**111,0** (101,8; NP)	**84,2** (71,0; 102,7)
8-godišnja stopa preživljavanja, % (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 *(hazard ratio)*; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenljivo; OS = ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); PFS = preživljavanje bez progresije;

[a] Medijana je zasnovana na *Kaplan-Meier* 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-rank testu *Kaplan-Meier*-ove krive razlika između grupa sa navedenom terapijom.

[e] Eksploratorni parametar praćenja (PFS2). Lenalidomid koji su primili ispitanici koji su iz grupe koja je primala placebo 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 za sve preživele ispitanike.

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 tokom 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 tokom 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, koje se pre dogodilo; studija nije omogućila parametar praćenja 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 nije više 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 48% od progresije bolesti ili smrtnog ishoda 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 lenalidomid 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 transplantaciju ili ispunjavaju uslove za transplantaciju, ali nisu planirani za skoru 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/m^2 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 tokom 28-dnevnih ciklusa 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 tokom 28-dnevnih ciklusa 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, kao i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću, bili su uravnoteženi u obe grupe.

Rezultati PFS, procenjeni 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) pokazuju 24%-tno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda, u korist RVd (HR=0,76; 95% Cl 0,61, 0,94; p=0,010). Medijana ukupnog PFS je bila 42,5 meseci (95% CI 34,0; 54,8) u RVd grupi u odnosu na 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, gde je medijana ukupnog vremena preživaljavanja pacijenata bila 69,0 meseci, prikazani su u tabeli 8. Korist u prilog RVd grupe primećena je bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Tabela 8. 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[a] 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; NP)	**67,2**(58,4; 90,8)
HR [95% CI][c]; p-vrednost[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Odgovor-n (%)		
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	199 (75,7)	170 65,4)
≥VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Praćenje (meseci)		
Medijana[e] (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 računata je od datuma randomizacije
Podaci zaključeni: 01.decembra 2016.

Ažurirani OS rezultati, koristeći datum zaključenja podataka 01.maj 2018. (medijana praćenja preživelih ispitanika 84,2 meseca) nastavljaju da pokazuju prednost za OS u korist RVd: HR= 0,73 (95% Cl 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, 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 perioda 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 tokom 28-dnevnih ciklusa prema planu ispitivanja. Deksametazon 40 mg bio je doziran jednom dnevno danima 1, 8, 15. i 22. tokom 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 danima 1, 8, 15. i 22. tokom 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, kao i karakteristike pacijenta povezane sa bolešću 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 9 prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljavanje (OS) sa datumom zaključenja podataka 03. marta 2014. dobijeni u obnovljenoj analizi, u kojoj je medijana vremena praćenja za sve preživele ispitanikebila 45,5 meseci:

Tabela 9: Sažetak 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 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 (meseci)			
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 (meseci)			
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 mijeloma[g] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Ukupni odgovor: CR, VGPR, ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora (CR+PR)[h] - (meseci)			
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; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; d = mala doza deksametazona; HR = *hazard ratio*; IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group,* IMWG); IRAC = nezavisni komitet za stručnu procenu odgovora (engl. *Independent Response Adjudication Committee,* IRAC); M = melfalan; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; P = prednizon; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; PR = parcijalni odgovor; R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentovane progresivne bolesti; Rd18 = Rd davan za 18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = vrlo dobar parcijalni odgovor (engl. *very good partial response*); vs = prema (*engl.versus*)

[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-rank testu *Kaplan-Meier*-ove krive razlika između navedenih terapijskih grupa.

[e] Eksploratorni parametar praćenja (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 bio je 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 indukcione terapije, 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, kao i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću 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 10 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 preživele ispitanike iznosila 62,4 meseca.

Tabela 10: Sažetak 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) ¤			
Medijana[a] trajanja PFS, 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 = *hazard ratio;* M = melfalan; NP = nije procenjivo;
OS =ukupno preživljavanje; p = placebo; P = prednizon;
PD = progresivna bolest; PR = parcijalni odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest; VGPR = vrlo dobar parcijalniodgovor.
[a] Medijana je zasnovana na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.
¤ PFS2 (eksploratorni ishod) 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 (engl. *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 na osnovu primarnog parametra praćenja efikasnosti, vremena 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 11

sumirani su 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 nedelju (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 nedelju (min: 0,3; max: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora (CR), parcijalnog 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 11: Sažetak rezultata analize efikasnosti od datuma preseka podataka za produženo praćenje – objedinjene studije MM-009 i MM-010 (datumi preseka 23. jul 2008. odnosno 02. mart 2008.)

Parametar praćenja	**len/deks (N=353)**	**placebo/deks (N=351)**	
Vreme do događaja			**HR [95% CI], p-vrednost** [a]
Vreme do progresije 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			***Odds ratio* [95% CI], p-vrednost** [b]
Ukupan odgovor [n, %] Kompletan odgovor [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvostrani log-rank 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 citogenetskim poremećajem, kao i sa ili bez dodatnih citogenetskih poremećaja, 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 placebom (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 5 mg lenalidomida 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. Pacijentima, 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 nastave 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 12. Objedinjen prikaz rezultata efikasnosti - studija MDS-004 (dvostruko slepa faza) i MDS-003, populacija sa namerom lečenja

Parametar praćenja	**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)	NR∞	NR	NR	114,4
Medijana povećanja vrednosti Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† Ispitanici lečeni sa 10 mg lenalidomida tokom 21 dan ciklusa od 28 dana
†† Ispitanici lečeni sa 5 mg lenalidomida tokom 28 dana ciklusa od 28 dana
* Većina pacijenata koji su bili na placebu su prekinuli dvostruko slepu terapiju usled izostajanja efikasnosti nakon 16 nedelja terapije, pre ulaska u otvorenu fazu
#Povezano sa povećanjem vrednosti Hgb od ≥ 1g/dL
∞ Nije dostignuto (t.j. medijana nije dostignuta)

U MDS-004 ispitivanju, značajno veći udeo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida je postigao primarni parametar praćenja 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) citogenetskim poremećajem, 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 bila 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 primećeni su veći ili manji citogenetski odgovori kod 30,0%, odnosno 24% ispitanika), 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 parametra praćenja i bili su u korist lečenju lenalidomidom u poređenju sa placebom.

U MDS-003 ispitivanju, veći udeo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida (58,1%) postigli su 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 ili manji citogenetski odgovori su primećeni kod 40,9%, odnosno 30,7% ispitanika.

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

Mantl ćelijski limfom
Efikasnost i bezbednost lenalidomida je procenjena kod pacijenata sa mantl ćelijskim limfomom u multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze II, u poređenju sa primenom samo jednog leka prema izboru lekara ispitivača kod pacijenata koji su se pokazali refraktorni na poslednji režim lečenja ili su imali od jednog do tri relapsa (studija MCL-002).
Uključeni pacijenti bili su starosti od najmanje 18 godina sa histološki dokazanim MCL i bolešću merljivom CT-om. Uslov je bio da su pacijenti već primili najmanje jednu prethodnu terapiju kombinovanim hemioterapijskim režimom. Osim toga, u trenutku uključivanja u studiju, pacijenti nisu smeli da budu prikladni za intenzivnu hemioterapiju i/ili transplantaciju. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 u grupu koja je primala lenalidomid ili u kontrolnu grupu. Lečenje prema izboru lekara ispitivača izabrano je pre randomizacije, a sastojalo se od monoterapije hlorambucila, citarabina, rituksimaba, fludarabina ili gemcitabina.

Lenalidomid je primenjivan oralno 25 mg jednom dnevno prvih 21 dana (od 1. do 21. dana) u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti sa umerenom bubrežnom insuficijencijom su primali manju početnu dozu lenalidomida od 10 mg dnevno po istom rasporedu.

Demografski podaci na početku ispitivanja bili su uporedivi u grupi koja je primala lenalidomid i kontrolnoj grupi. Obe populacije pacijenata imale su medijanu starosti od 68,5 godina sa uporedivim odnosom pripadnika muškog i ženskog pola. Funkcionalni status ECOG bio je sličan u obe grupe, kao i broj prethodnih terapija.

Primarni parametar praćenja efikasnosti studije MCL-002 bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS).

Rezultate efikasnosti za populaciju za koju je namenjeno lečenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT) procenio je nezavisni komitet za procenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC), a prikazani su u tabeli ispod.

Tabela 13: Sažetak rezultata efikasnosti – studija MCL-002, populacija za koju je namenjeno lečenje

	Grupa lečena lenalidomidom N = 170	**Kontrolna grupa N = 84**
PFS		
PFS, medijana[a] [95% CI][b] (nedelje)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvencijalni HR [95% CI][e]	0,61 [0,44; 0,84]	

Sekvencijalni log-rank test, p- vrednost[e]	0,004	
Odgovor[a], n (%) Potpuni odgovor (CR) Parcijalni odgovor (PR) Stabilna bolest (SD)[b] Progresivna bolest (PD) Nije sprovedeno/nedostaje	 8 (4,7) 60 (35,3) 50 (29,4) 34 (20,0) 18 (10,6)	 0 (0,0) 9 (10,7) 44 (52,4) 26 (31,0) 5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]c p- vrednost	68 (40,0) [32,58; 47,78] < 0,001	9 (10,7)[d] [5,02; 19,37]
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI][c] p- vrednost[e]	8 (4,7) [2,05; 9,06] 0,043	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Trajanje odgovora, medijana [95% CI] (nedelje)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Ukupno preživljavanje **HR** [95% CI][c] Log-rank test, p-vrednost	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

CI = interval pouzdanosti; CRR = stopa potpunog odgovora; CR = potpuni odgovor; CRu = nepotvrđeni potpuni odgovor; DMC = Komitet za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*); ITT = namenjeni za lečenje; HR =*hazard ratio*; KM = *Kaplan-Meier*; MIPI = Međunarodni prognostički indeks za mantl ćelijski limfom (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*); NP = nije primenljivo; ORR = stopa ukupnog odgovora; PD = progresivna bolest; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; PR= parcijalni odgovor; SCT = transplantacija matičnih ćelija; SD = stabilna bolest; SE = standardna greška.

[a] Medijana je zasnovana na KM proceni.

[b] Raspon je izračunat kao 95% CI oko medijane vremena preživljavanja.

[c] Srednja vrednost i medijana su univarijantne statističke mere bez prilagođavanja za cenzuru.

[d] Stratifikacijske varijable uključivale su vreme od postavljanja dijagnoze do prve doze (< 3 godine i ≥ 3 godine), vreme od poslednje prethodne sistemske terapije protiv limfoma do prve doze (< 6 meseci i ≥ 6 meseci), prethodna transplantacija matičnih ćelija (da ili ne) i MIPI na početku ispitivanja (nizak, srednji i visoki rizik).

[e] Sekvencijalni test se zasnivao na statističkoj ponderisanoj srednjoj vrednosti log-rank testa koristeći nestratifikovani log-rang test za povećanje veličine uzorka i nestratifikovani log-rang test primarne analize. Ponderisanje se zasnivalo na događajima primećenim do trenutka održavanja trećeg sastanka DMC i na razlici između primećenih i očekivanih događaja u vreme primarne analize. Prikazani su povezani sekvencijalni HR i pripadajući 95% CI.

U studiji MCL-002 u ITT populaciji, zabeleženo je ukupno vidljivo povećanje broja smrti unutar 20 nedelja u grupi koja je primala lenalidomid; 22/170 (13%) u poređenju sa 6/84 (7%) u kontrolnoj grupi. Kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom te brojke iznosile su 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (videti odeljak 4.4).

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/reftraktornim 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 odnosu 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/m^2 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 (engl. *body surface area*, BSA), koristeći stvarnu telesnu masu 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/reftraktornim 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 emisione 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 14.

Tabela 14. Sažet prikaz rezultata efikasnosti kod folikularnog limfoma - studija CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid i Rituksimab (N = 147)	Placebo i Rituksimab (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, 2007IWGRC) 95 % CI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Potpuni odgovor[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trajanje odgovora[d] (medijana) (meseci) 95% CI [a]	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Ukupno preživljavanje[d,e] (OS)		
Stopa OS u 2. godini %	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)

HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Praćenje		
Medijana trajanja praćenja (min, max) (meseci)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[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] Sekundarni i istraživački parametri praćenja nisu α-kontrolisani
[e] Sa medijanom praćenja od 66,14 meseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u grupi R^2 i 38 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 istražvača 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 indukcione terapije, 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 masi.

Prikazani podaci zasnivaju se na *interim* analizi koja se fokusirala na period indukcione terapije 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 15. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti (period indukcijskog lečenja) - studija CC-5013-NHL-008

	Svi ispitanici			Ispitanici sa FL-om		
	Ukupno N=187[a]	Refraktorni na rituksimab: Da N=77	Refraktorni na rituksimab: Ne N=110	Ukupno N=148	Refraktorni na rituksimab: Da N=60	Refraktorni 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)**
% ispitanikasa 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 indukcijske terapije (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 *Greenwood*-ovoj formuli.

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje 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 u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive koncentracija/vreme (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 resorpcije oralno primenjenog lenalidomida, slična kod pacijenata sa multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromom i mantl ćelijskim limfomom.

Distribucija

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

Lenalidomid je prisutan u humanoj 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, ukazujući 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 inhibitorni 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 inhibitorni 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 očuvanom 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, mijelodisplastičnim sindromima ili mantl ćelijskim limfomom.

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 oštećenu funkciju bubrega, 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 funkcije bubrega (<50 mL/min) proporcionalno smanjuje ukupni klirens leka lenalidomida što dovodi do povećanja vrednosti 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 očuvanom funkcijom bubrega i ispitanici sa blagim oštećenjem funkcije 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 ≤1,5 x 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 (MM, MDS ili MCL) nemaju klinički značajan uticaj 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 reverzibilno povećanje mineralizacije bubrežne karlice 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

Melcetin; 10 mg; kapsule, tvrde
Sadržaj kapsule, tvrde:
Laktoza;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat.

Sastav kapsule, tvrde:

Telo:
Želatin;
Titan-dioksid (E171);

Kapa:
Želatin;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe-oksid, žuti (E172);
Gvožđe-oksid, crni (E172);
Briliant blue FCF (E133)

Melcetin; 25 mg; kapsule, tvrde
Sadržaj kapsule, tvrde:
Laktoza;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;
Magnezijum-stearat.

Sastav kapsule, tvrde (telo/kapa):
Želatin;
Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PCTFE-aluminijumski blister koji sadrži 7 tvrdih kapsula.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 21 tvrda kapsula) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Kapsule ne otvarati ni lomiti. Ukoliko prašak iz kapsule dođe u kontakt sa kožom, kožu odmah temeljno oprati vodom i sapunom. Ako lenalidomid dođe u kontakt sa mukoznim membranama, one se moraju temeljno isprati vodom.

Zdravstveni radnici i negovatelji treba da nose rukavice za jednokratnu upotrebu kada rukuju blisterom ili kapsulom. Rukavice zatim treba pažljivo ukloniti, kako bi se sprečilo izlaganje kože, staviti u plastičnu polietilensku vreću koja se može zatvoriti i odložiti u skladu sa lokalnim zahtevima. Ruke zatim treba dobro

oprati sapunom i vodom. Žene koje su trudne ili sumnjaju da bi mogle biti trudne ne treba da rukuju blisterom ili kapsulom (videti odeljak 4.4).

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

7. NOSILAC DOZVOLE

GOODWILL PHARMA DOO SUBOTICA
Segedinski put 80, Subotica

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

Melcetin; 10 mg; kapsule, tvrde: 000461270 2023
Melcetin; 25 mg; kapsule, tvrde: 000461271 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 10.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.