

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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

1. IME LEKA

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsule, tvrde
Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsule, tvrde
Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsule, tvrde
Lenalidomid Corapharm, 25 mg, kapsule, tvrde

INN: lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 107 mg laktoze.

Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 214 mg laktoze.

Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 120 mg laktoze.

Lenalidomid Corapharm, 25 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 200 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsule, tvrde

Kapsula veličine 2; zelene neprovidne kape i svetlosmeđeg neprovidnog tela, sa crnim mastilom odštampanom oznakom „LP“ na kapi i „638“ na telu, napunjena belim praškom.

Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsule, tvrde

Kapsula veličine 0; žute neprovidne kape i sivog neprovidnog tela, sa crnim mastilom odštampanom oznakom „LP“ na kapi i „639“ na telu, napunjena belim praškom.

Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsule, tvrde

Kapsula veličine 2; smeđe neprovidne kape/sivog neprovidnog tela, sa crnim mastilom odštampanom oznakom „LP“ na kapi i „640“ na telu, napunjena belim praškom.

Lenalidomid Corapharm, 25 mg, kapsule, tvrde

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Lek Lenalidomid Corapharm je kao monoterapija indikovana za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom (MM) koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT).

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

Lek Lenalidomid Corapharm u kombinaciji sa deksametazonom, indikovana je za lečenje multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

Mijelodisplastični sindromi

Lek Lenalidomid Corapharm kao monoterapija je indikovana za lečenje odraslih pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzije krvi zbog mijelodisplastičnih sindroma (MDS) malog ili srednjeg-1 rizika, koji su povezani sa izolovanim citogenetskim poremećajem - delecijom 5q, kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neadekvatne.

Mantl ćelijski limfom

Lek Lenalidomid Corapharm kao monoterapija indikovana je za lečenje odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim limfomom mantl ćelija (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Folikularni limfom

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

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Lenalidomid Corapharm treba da bude pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju kancera.

Za sve indikacije opisane u nastavku:

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

Doziranje

Novodijagnostikovani multipli mijelom (NDMM)

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

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

Preporučena doza

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

Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Pacijenti mogu da nastave terapiju lenalidomidom i deksametazonom do napredovanja bolesti ili intolerancije (nepodnošenja terapije).

- *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	4 mg
Doza -nivo 5	2,5 mg ^b	Nije primenjivo

^a Smanjivanje doze može se sprovoditi za svaki lek posebno.

^b Lek Lenalidomid Corapharm nije dostupan u jačini od 2,5 mg. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na $< 25 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti lečenje lenalidomidom do kraja ciklusa ^a
Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	U sledećem ciklusu terapiju nastaviti primenom naredne smanjene doze

^a Ako se toksičnost koja ograničava dozu (engl. *Dose Limiting Toxicity*, DLT) pojavi nakon 15. dana ciklusa, dozu lenalidomida treba privremeno prekinuti barem do kraja tog 28-dnevnog ciklusa.

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

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

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

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

- Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom nakon čega sledi lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do napredovanja bolesti kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju

Početna terapija: lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

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

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 14. dana u ponavljajućim 21-dnevnim ciklusima u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib se primenjuje supkutanom injekcijom ($1,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine) dva puta nedeljno 1, 4, 8. i 11. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu doziranja i prilagođavanju doze lekova koji se kombinuju sa lenalidomidom, videti odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

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

Nastavak terapije: lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do napredovanja bolesti

Nastaviti sa primenom lenalidomida u dozi od 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima u kombinaciji sa deksametazonom. Terapiju treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

^a Smanjivanje doze može se sprovoditi za svaki lek posebno.

^b Lek Lenalidomid Corapharm nije dostupan u jačini od 2.5 mg. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na $< 30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo 1 jednom dnevno
Za svaki sledeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Prvi put smanji na $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$ a neutropenija je jedina primećena toksičnost	Prekinuti lečenje lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1, jednom dnevno
Za svaki sledeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze jednom dnevno.

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

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

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

Preporučena doza

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

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

^b Lek Lenalidomid Corapharm nije dostupan u jačini od 7,5 mg. Za primenu leka jačine 7,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

^c Lek Lenalidomid Corapharm nije dostupan u jačini od 2,5 mg. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

- *Trombocitopenija*

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

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

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

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

- Terapija održavanja 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 $ABN < 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

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

- Trombocitopenija

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

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Smanji se na $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze jednom dnevno

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

Multipli mijelom nakon najmanje jedne prethodne terapije

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

Preporučena doza

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

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

• *Koraci u smanjivanju doze*

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

• *Trombocitopenija*

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

• *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja ^a
Prvi put se smanji na $<0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada je neutropenija jedini vidljivi znak toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ kada su pored neutropenije vidljivi i drugi znaci dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1, jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod $<0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (doza – nivo 1, - nivo 2 ili – nivo 3) jednom dnevno. Ne primenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno.

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

Mijelodisplastični sindromi (MDS)

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

Preporučena doza

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

• *Koraci u smanjivanju doze*

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

• *Trombocitopenija*

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

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na $<0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (doza –nivo 1, -nivo 2 ili – nivo 3)

Prekid terapije lenalidomidom

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

Limfom mantl ćelija (engl. *Mantle Cell Lymphoma, MCL*)

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg primenjena oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima 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
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
Doza- nivo 5	2,5 mg jednom dnevno, od 1. do 21. dana, svakih 28 dana ¹ 5 mg svakog drugog dana, od 1. do 21. dana, svakih 28 dana

¹ Za zemlje u kojima je dostupna jačina od 2,5 mg.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na $<50 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 60 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti kontrolu kompletne krvne slike (engl. <i>Complete Blood Count – CBC</i>) najmanje svakih 7 dana Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (dozom - nivo 1)
Svaki sledeći put smanji ispod $50 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 60 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti CBC najmanje svakih 7 dana Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (doze nivo -2, -3, -4 ili -5). Ne primenjivati dozu manju od doze – nivo -5

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na $<1 \times 10^9/L$ najmanje 7 dana ili Smanji se na $<1 \times 10^9/L$ sa povišenom telesnom temperaturom ($\geq 38,5^\circ C$) ili Smanji na $<0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovesti CBC najmanje svakih 7 dana Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (doza – nivo 1).
Svaki sledeći put se smanji ispod $1 \times 10^9/L$ tokom najmanje 7 dana ili se smanji na $<1 \times 10^9/L$ sa povišenom telesnom temperaturom ($\geq 38,5^\circ C$) ili se smanji na $<0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog smanjenog nivoa doze (dozom nivo -2, -3, -4, -5). Ne primenjivati dozu manju

Kada ABN	Preporučeni tok lečenja od doze nivo -5
----------	--

Folikularni limfom (FL)

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ABN $<1 \times 10^9/L$, i/ili broj trombocita $<50 \times 10^9/L$, osim kod sekundarne infiltracije koštane srži limfomom.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 20 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, do 12 ciklusa lečenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m^2 primenjena intravenski (i.v.) svake nedelje u prvom ciklusu (1, 8, 15, i 22. dan) prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa od drugog do petog ciklusa lečenja.

• *Koraci u smanjivanju doze*

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

Za prilagođavanje doze zbog toksičnosti rituksimaba, videti odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

• *Trombocitopenija*

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

• *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

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

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

Mantl ćelijski limfom (MCL) ili folikularni limfom (FL)

Sindrom lize tumora (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 (oralnim putem). Radi praćenja moguće pojave sindroma lize tumora, TLS, kod pacijenata treba sprovoditi biohemijske laboratorijske analize jednom nedeljno tokom prvog ciklusa terapije i prema kliničkoj proceni.

Kod pacijenata sa laboratorijski dokazanim TLS-om ili klinički manifestnim TLS-om stepena 1, primena lenalidomida se može nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci lekara, može smanjiti doza za jedan nivo i nastaviti sa primenom lenalidomida. Treba obezbediti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko lečenje u skladu sa lokalnim standardima nege, sve dok se ne koriguju poremećaji 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 prekinuti i jednom nedeljno sprovoditi panel biohemijskih laboratorijskih analiza ili prema kliničkoj proceni. Potrebno je primeniti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko lečenje u skladu sa lokalnim standardima nege, sve dok se ne koriguju poremećaji elektrolita. Terapija rasburikazom i hospitalizacija će zavisiti od procene lekara. Kada se TLS smanji do stepena 0, nastaviti s primenom narednog smanjenog nivoa doze lenalidomida prema proceni lekara (videti odeljak 4.4).

Reakcija razbuktavanja tumora

Prema odluci lekara, pacijenti sa stepenom 1 ili 2 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 terapiju lenalidomidom i započeti terapiju sa NSAIL, kortikosteroidima i/ili opioidnim analgeticima. Kada se TFR vrati na \leq stepena 1, može se nastaviti terapija lenalidomidom na istom doznom nivou do kraja ciklusa. Pacijenti se mogu lečiti prema smernicama za lečenje TFR stepena 1 i 2 (videti odeljak 4.4).

Sve indikacije

U slučaju drugih toksičnosti stepena 3 ili 4, za koje se proceni da su povezane sa primenom lenalidomida, lečenje bi trebalo privremeno prekinuti, a u skladu sa odlukom lekara bi ga trebalo ponovno započeti isključivo primenom narednog nižeg nivoa doze kada se toksičnost smanji na stepen ≤ 2 .

Privremeni ili trajan prekid terapije lenalidomidom treba razmotriti u slučaju osipa na koži stepena 2 ili 3. Primena lenalidomida se mora obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stepena, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili u slučaju da 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). Primena lenalidomida se ne sme nastaviti nakon prekida primene terapije zbog pojave ovih reakcija.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija

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

- Stariji pacijenti

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u odeljku 5.2. Lenalidomid je primenjivan tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa multiplim mijelomom starosti do 91 godine, kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima starosti do 95 godina i pacijenata sa limfomom mantl ćelija starosti do 88 godina (videti odeljak 5.1).

Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, treba pažljivo prilagoditi dozu uz stalno praćenje funkcije bubrega.

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju

Pacijente sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom koji imaju 75 godina ili su stariji treba pažljivo proceniti pre nego što se pređe na razmatranje terapije (videti odeljak 4.4).

U slučaju pacijenata starijih od 75 godina koji su podvrgnuti terapiji lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom, početna doza deksametazona iznosi 20 mg, jednom dnevno, 1, 8, 15. i 22. dana tokom svakog ciklusa lečenja koji traje 28 dana.

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

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom koji imaju 75 godina ili su stariji, a podvrgnuti su terapiji lenalidomidom, zabeležena je veća učestalost pojave ozbiljnih neželjenih reakcija i neželjenih reakcija koje su dovele do obustave lečenja.

Pacijenti sa novodijagnostikovanom multiplim mijelomom stariji od 75 godina slabije su podnosili lečenje kombinovanom terapijom lenalidomidom nego što je to bio slučaj kod mlađe populacije pacijenata. Kod tih pacijenata je učestalost obustave lečenja zbog intolerancije (neželjeni događaji stepena 3 ili 4 i ozbiljni neželjeni događaji) bila veća u poređenju sa pacijentima mlađim od 75 godina.

Multipli mijelomom: pacijenti koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Procenat pacijenata sa multiplim mijelomom od 65 godina ili starijih nije se značajno razlikovao između grupa koje su primale lenalidomid/deksametazon i placebo/deksametazon. Ukupno posmatrano, nije zabeležena razlika u bezbednosti ili efikasnosti između ovih pacijenata i mlađih pacijenata, ali se ne može isključiti veća predispozicija starijih osoba.

Mijelodisplastični sindromi

Kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom lečenih lenalidomidom, nije primećena razlika u ukupnoj bezbednosti i efikasnosti između pacijenata starijih od 65 godina ili starijih i onih mlađih od 65 godina.

Limfom mantl ćelija

Kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija koji su na terapiji lenalidomidom, nije primećena razlika u ukupnoj bezbednosti i efikasnosti između pacijenata od 65 godina ili starijih u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina.

Folikularni limfom

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

- Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se primarno izlučuje putem bubrega; pacijenti sa većim stepenom oštećenja funkcije bubrega mogu slabije da podnose terapiju (videti odeljak 4.4). Zbog toga je potrebno voditi računa o izboru doze, a savetuje se i praćenje funkcije bubrega.

Nije potrebno prilagođavati doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom ili folikularnim limfomom.

Prilagođavanje doze preporučuje se na početku lečenja i tokom lečenja u slučaju pacijenata sa umereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega ili terminalnim stadijumom bubrežne bolesti.

Nema iskustava iz ispitivanja faze 3 sa pacijentima u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti (engl. *End Stage Renal Disease*, ESRD) (CLcr < 30 mL/min, potrebna je hemodijaliza).

Multipli mijelom

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

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagodavanje doze
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno ¹
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna hemodijaliza)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svakog drugog dana
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, potrebna je hemodijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane hemodijalize, dozu primeniti nakon hemodijalize..

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

² Za zemlje u kojima je dostupna jačina od 7,5 mg.

Mijelodisplastični sindromi

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagodavanje doze	
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza -nivo 1*	2,5 mg jednom dnevno ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza -nivo -2*	2,5 mg jednom dnevno svakog drugog dana ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna hemodijaliza)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno ^a (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg svakog drugog dana ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dva puta nedeljno ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, potrebna je hemodijaliza) Na dane dijalize, dozu primeniti nakon hemodijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno ^a (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 1*	2,5 mg svakog drugog dana ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	Doza - nivo 2*	2,5 mg dva puta nedeljno ^a (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)

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

^a Lek Lenalidomid Corapharm nije dostupan u jačini od 2,5 mg. Za primenu leka jačine 2,5 mg koristiti drugi lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu

Limfom mantle ćelija

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagodavanje doze (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno ¹
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna hemodijaliza)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svaki drugi dan

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagođavanje doze (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) (CLcr <30 mL/min, potrebna je hemodijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize, dozu primeniti nakon hemodijalize.

¹ Doza se nakon 2 ciklusa može povećati na 15 mg jednom dnevno ako pacijent ne odgovara na terapiju, a dobro je podnosi.

² Za zemlje u kojima je dostupna jačina od 7,5 mg.

Folikularni limfom

Funkcija bubrega (CLcr)	Prilagođavanje doze (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr <60 mL/min)	10 mg jednom dnevno ^{1,2}
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr <30 mL/min, nije potrebna hemodijaliza)	5 mg jednom dnevno
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (ESRD) (CLcr <30 mL/min, potrebna je hemodijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dan dijalize, dozu treba primeniti nakon hemodijalize.

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 zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije stepena 3 ili 4 ili druge toksičnosti stepena 3 ili 4 za koju se proceni da je povezana sa primenom lenalidomida, ne treba primenjivati dozu manju od 5 mg svaki drugi dan ili 2,5 mg jednom dnevno.

Nakon započinjanja terapije lenalidomidom, naknadno prilagođavanje doze lenalidomida kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega treba da se zasniva na individualnoj podnošljivosti terapije, kako je opisano u prethodnom delu teksta.

• Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

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

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Lenalidomid Corapharm kapsule treba uzimati oralno otprilike u isto vreme svakog dana predviđenog za uzimanje leka. Kapsule se ne smeju otvarati, lomiti ili žvakati. Treba izbegavati direktan kontakt sa praškom, kapsule, treba progutati cele, najbolje sa vodom, sa 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 ako ispunjavaju sve uslove navedene u Programu prevencije trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Upozorenje vezano za trudnoću

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena aktivna supstanca za ljude, koja izaziva ozbiljne, životno ugrožavajuće urođene anomalije kod deteta. Lenalidomid je kod majmuna

doveo do malformacija sličnih onima opisanih kod talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeno dejstvo lenalidomida na ljude.

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

Kriterijumi za žene koje nisu u reproduktivnom periodu

Smatra se da pacijentkinja ili partnerka pacijenta koja je u reproduktivnom periodu, osim ako ispunjava bar jedan od navedenih kriterijuma:

- Starost ≥ 50 godina i prirodna amenoreja ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili tokom dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal-mogućnost rađanja).
- Preвременa insuficijencija jajnika koju je potvrdio specijalista ginekologije.
- Prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija.
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza uterususa.

Savetovanje

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

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

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

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

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

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

Kontracepcija

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

Sledeće metode kontracepcije se mogu smatrati odgovarajućim:

- Implant,
- Intrauterini dostavni sistem (IUS) sa levonorgestrelom,
- Depo preparati medroksiprogesteron-acetata,
- Sterilizacija podvezivanjem jajovoda,
- Polni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija mora biti potvrđena dvema negativnim analizama semene tečnosti,
- Tablete za inhibiciju ovulacije koje sadrže samo progesteron (npr. dezogestrel).

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

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

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

Testovi za utvrđivanje trudnoće

U skladu sa lokalnom praksom, kod žena u reproduktivnom periodu moraju se sprovesti testovi za utvrđivanje trudnoće, osetljivosti od najmanje 25 mIU./mL, pod medicinskim nadzorom kako je opisano u nastavku. Ovaj uslov uključuje žene u reproduktivnom periodu koje primenjuju apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju. Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje leka budu istog dana. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnom periodu trebalo bi da bude u roku od 7 dana od propisivanja leka od strane lekara specijaliste.

Pre započinjanja terapije

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

Praćenje i završetak terapije

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

Dodatne mere opreza

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

Pacijenti ne smeju da doniraju krv ili spermu tokom terapije (uključujući i vreme privremenog prekida doziranja) ili najmanje 7 dana nakon prekida terapije lenalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i negovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smeju rukovati blisterima ili kapsulama (videti odeljak 6.6).

Edukativni materijali, ograničenja za propisivanje i izdavanje leka

Kako bi pomogli pacijentima da izbegnu izlaganje fetusa lenalidomidu, nosilac dozvole za lek će zdravstvenim radnicima obezbediti edukativni materijal koji će naglasiti upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, dati savet o kontracepciji pre početka terapije i dati smernice o potrebi za testiranjem na trudnoću. Lekar koji propisuje lek mora informisati pacijente i pacijentkinje o očekivanom riziku od teratogenosti i strogim merama za prevenciju trudnoće, kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće, i dati im odgovarajući edukativni materijal za pacijente, kao što su 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*). Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje leka budu istog dana. Izdavanje lenalidomida ženama koje su u reproduktivnom period i mogu da rađaju 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 se propisuje lek za najviše 4 nedelje terapije u skladu sa režimom doziranja za odobrene indikacije (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima za najviše 12 nedelja.

Druga posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infarkt miokarda

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

Venski i arterijski tromboembolijski događaji

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

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

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

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

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

Ukoliko se kod pacijenta jave bilo kakvi tromboembolijski događaji, lečenje se mora prekinuti i započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Kada se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i zbrinu komplikacije tromboembolijskog događaja, terapija lenalidomidom se može nastaviti početnom dozom nakon procene odnosa koristi i rizika. Pacijent treba da nastavi sa antikoagulantnom terapijom tokom lečenja lenalidomidom.

Plućna hipertenzija

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

Neutropenija i trombocitopenija

Glavni toksični efekti koji ograničavaju dozu lenalidomida su neutropenija i trombocitopenija. Laboratorijska analiza kompletne krvne slike, uključujući leukocitarnu formulu, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit treba da se odredi na početku lečenja, svake nedelje tokom prvih 8 nedelja terapije lenalidomidom, a zatim mesečno zbog moguće pojave citopenija. Kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija, kontrolu treba sprovesti svake 2 nedelje u 3. i 4. ciklusu, a zatim na početku svakog ciklusa. Kod folikularnog limfoma, kontrolu treba sprovesti jednom nedeljno tokom prve 3 nedelje 1.ciklusa (28 dana), svake 2 nedelje od 2. ciklusa do 4. ciklusa, a zatim na početku svakog ciklusa nakon toga. Možda će biti potreban privremeni prekid terapije i/ili smanjenje doze lenalidomida (videti odeljak 4.2).

U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti upotrebu faktora rasta u lečenju pacijenta.

Pacijentima savetovati da odmah prijave febrilne epizode.

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

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

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

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

Sveukupno, neutropenija 4. stepena primećena je sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u odnosu sa grupama koje su na terapiji održavanja placebo u 2 studije koje su procenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su podvrgnuti ASCT (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u studiji IFM 2005-02).

Neutropenija kao neželjeni događaj nastao tokom terapije, dovela je do prekida terapije lenalidomidom prijavljena je kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 i kod 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stepena je prijavljena sa sličnom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebo u obe studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u studiji IFM 2005-02). Pacijente treba savetovati da što pre prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid terapije i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

Trombocitopenija 3. i 4. stepena je primećena sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u odnosu na grupe na terapiji održavanja placebo u studijama koje su procenjivale terapiju održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su podvrgnuti ASCT (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u studiji IFM 2005-02). Savetuje se da pacijenti i lekari prate pojavu znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije i epistakse, a posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati sklonost ka krvarenju (videti odeljak 4.8, Hemoragijski poremećaji).

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

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

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

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

Neutropenija 4. stepena primećena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa malom dozom deksametazona u manjem obimu nego u grupi koja je primala komparator (8,5% za Rd [kontinuirano lečenje] i Rd18 [lečenje tokom 18 ciklusa od četiri nedelje] u poređenju sa 15% u grupi koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, (videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena podudarale su se sa grupom koja je primala komparator (0,6 % u grupi koja je primala Rd i Rd18 lenalidomid/deksametazon, u poređenju sa 0,7% u grupi koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, videti odeljak 4.8).

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

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

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom incidencom neutropenije 4. stepena (34,1% u grupi pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, 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 MPP+p; videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena retko su uočene (1,7% kod pacijenata lečenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% kod pacijenata lečenih primenom MPP+p; videti odeljak 4.8).

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

- Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

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

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

- Mijelodisplastični sindromi

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

- Limfom mantl ćelija

Lečenje lenalidomidom kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija povezano je sa većom incidencom neutropenije 3. i 4. stepena u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi (videti odeljak 4.8).

- Folikularni limfom

Primena kombinacije lenalidomida sa rituksimabom kod pacijenata sa folikularnim limfomom povezana je sa većom učestalošću neutropenije 3. ili 4. stepena u poređenju sa pacijentima u grupi koja je primala placebo/rituksimab. Febrilna neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stepena 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 započinjanja terapije 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 primene terapije.

Periferna neuropatija

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

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 Sažetak 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 reakcija razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR), uključujući smrtno slučajevne (videti odeljak 4.8). Rizik od TLS i TFR postoji kod pacijenata koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom pre lečenja. Kada se tim pacijentima uvodi lečenje lenalidomidom, potrebno je postupati oprezno. Ove pacijente treba pažljivo pratiti, posebno tokom prvog ciklusa lečenja ili povećanja doze i preduzimati odgovarajuće mere opreza.

- Limfom mantl ćelija

Preporučuje se pažljivo praćenje i procena TFR. Rizik od TFR može da postoji kod pacijenata sa visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za limfom mantle ćelija (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 dijametru) na početku. Reakcija razbuktavanja tumora može da oponaša napredovanje bolesti (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 odeljke 4.2 i 4.8).

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljiv nadzor i procena TFR-a. Reakcija razbuktavanja tumora može da oponaša napredovanje bolesti. Kod pacijent koji su imali TFR 1. i 2. stepena simptomi TFR-a lečeni su kortikosteroidima, NSAIL, 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 bihemijskih laboratorijskih analiza jednom nedeljno tokom prvog ciklusa ili duže, kako je klinički indikovano (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Opterećenje tumorskom masom

- Limfom mantl ćelija

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

Preuranjena smrt

U ispitivanju MCL-002 zabeleženo je ukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrtnih ishoda (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 ishoda u kontrolnoj grupi. Unutar 52 nedelje te brojke iznosile su 32/81 (40%) odnosno 6/28 (21%) (videti odeljak 5.1).

Neželjene reakcije

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%).

Zbog toga 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 teške reakcije na koži

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i teške neželjene reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) kod pacijenata lečenih lenalidomidom (videti odeljak 4.8). Lekari koji propisuju lek 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, ekfolijativni ili bulozni osip, ili ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS i više se ne sme uvoditi nakon prekida zbog pojave ovih reakcija. Prekid ili obustavljanje primene lenalidomida treba razmotriti u slučaju drugih oblika reakcija na koži u zavisnosti od njihove ozbiljnosti. Pacijente koji su prethodno imali alergijske reakcije tokom lečenja talidomidom treba pažljivo pratiti, pošto je u literaturi prijavljena mogućnost pojave ukrštene reakcije između lenalidomida i talidomida. Pacijenti koji su prethodno imali težak osip koji se dovodi u vezu sa terapijom talidomidom ne smeju da primaju lenalidomid.

Druge primarne maligne bolesti

U kliničkim ispitivanjima je primećeno povećanje pojave drugih primarnih malignih oboljenja (engl. *second primary malignancies*, SPM) kod prethodno lečenih pacijenata sa mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon (3,98 na 100 osoba-godina) u poređenju sa kontrolnim grupama (1,38 na 100 osoba-godina). Neinvazivni SPM obuhvata karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija kože. Većina invazivnih SPM bili su maligni solidni tumori.

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

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

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

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

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

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

Stopa incidence hematoloških malignih bolesti, pre svega AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uključujući *Hodgkin*-ov limfom) je bila 1,31 na 100 osoba-godina za grupu koja je primala lenalidomid i 0,58 na 100 osoba-godina za grupu koja je primala placebo (1,02 na 100 osoba-godina za pacijente koji su primali lenalidomid nakon ASCT i 0,60 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji nisu primali lenalidomid nakon ASCT). Stopa incidence SPM solidnih tumora je bila 1,36 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala lenalidomid i 1,05 na 100 osoba-godina u grupi koja je primala placebo (1,26 na 100 osoba-godina kod pacijenata koji su primali lenalidomid nakon ASCT i 0,60 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 promerljive, uključujući kompleksnu citogenetiku su povezane sa progresijom u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju Del (5q) abnormalnost. 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 delecojpm (5q) abnormalnošću bila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa delecojpm (5q) i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću.

Usled toga, odnos koristi i rizika primene lenalidomida kada je mijelodisplastični sindrom povezan sa delecijom (5q) i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

- TP53 status

TP53 mutacija je prisutna kod 20 do 25% pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom malog rizika i delecijom (5q) i povezana je sa većim rizikom od progresije 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% granične vrednosti intenzivnog bojenja jedra upotrebom imunohistohemijske procene p53 proteina kao zamene za mutacijski status TP53), a 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 ($p=0,0038$) (videti odeljak 4.8).

Progresija u druge maligne bolesti kod limfoma mantl ćelija

Kod limfoma mantl ćelija, 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 non- *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 kod 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 sa medijanom praćenja od 30,59 meseci (raspon 0,6 do 50,9 meseci).

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

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

Poremećaji funkcije jetre

Insuficijencija jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljena je kod pacijenata lečenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji: prijavljeni su akutna insuficijencija jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, holestatski hepatitis i mešoviti citolitički/holestatski hepatitis. Mehanizam teške, 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 izmenjeni rezultati testova funkcije jetre, a uglavnom su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida lečenja. Nakon povratka parametara na početne vrednosti može se razmotriti primena manje doze.

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

Infekcija sa i bez neutropenije

Pacijenti sa multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju. Veća stopa infekcija primećena je pri primeni lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom nego pri primeni MPT (melfalan,

prednizon i talidomid) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom (NDMM) koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju i uz održavanje lenalidomidom u poređenju sa placebom kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT. Infekcije ≥ 3 . stepena javile su se u prisustvu neutropenije kod manje od jedne trećine pacijenata. Pacijente sa poznatim faktorima rizika za infekcije treba pomno pratiti. Svim pacijentima treba savetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, povišena telesna temperatura, itd.) što pre potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanjí ozbiljnost.

Reaktivacija virusa

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

Neki od slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije virusa herpes zosteru rezultirali su diseminacijom herpes zosteru, meningitisom izazvanim herpes zosterom ili oftalmičkim herpes zosterom, uzrokujući privremeni ili permanentni prekid terapije lenalidomidom i adekvatnom antivirusnom terapijom.

Reaktivacija virusa hepatitisa B je retko prijavljena kod pacijenata koji su primali lenalidomid, a koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B. U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutne insuficijencije jetre rezultujući prekidom terapije lenalidomidom i adekvatnom antivirusnom terapijom. Status infekcije virusom hepatitisa B bi trebalo da se utvrdi pre započinjanja terapije lenalidomidom. Kod pacijenata koji imaju pozitivan test HBV infekcije, preporučuje se konsultacija sa lekarom specijalistom za lečenje infekcije hepatitisom B.

Potreban je oprez pri primeni lenalidomida kod pacijenata koji su prethodno inficirani HBV-om, uključujući pacijente koji su anti-HBc pozitivni ali HBsAg negativni. Ove pacijente je neophodno pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom terapije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su pri primeni lenalidomida. PML je bila zabeležena nekoliko meseci do nekoliko godina nakon terapije lenalidomidom. Ovi slučajevi su generalno bili zabeleženi kod pacijenata koji su istovremeno primali deksametazon, ili su prethodno 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 negovatelje o svojoj terapiji, jer oni mogu primetiti simptome kojih pacijent nije svestan.

Procena PML treba da bude zasnovana na neurološkom pregledu, snimku mozga magnetnom rezonancom, i analizi cerebrospinalne tečnosti na prisustvo DNK *John-Cunningham* virusa (JCV) metodom lančane reakcije polimerizacije (PCR) ili biopsijom mozga uz test na JCV. Negativan rezultat JCV PCR ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procena mogu biti neophodni ako se ne može dati alternativna dijagnoza.

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

Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom

Postojala je veća stopa intolerancije (neželjeni događaji 3. ili 4. stepena, ozbiljni neželjeni događaji, obustava lečenja) kod pacijenata starosti >75 godina, ISS stadijum III, ECOG PS ≥ 2 ili CLCr < 60 mL/min kada se lenalidomid primenjuje u kombinaciji. Pacijente treba pažljivo proceniti zbog njihove sposobnosti na toleranciju lenalidomida u kombinaciji, uzimajući u obzir starost, ISS stadijum III, ECOG PS ≥ 2 ili CLCr < 60 mL/min (videti odeljke 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.

Pomoćne supstance

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

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

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsula, tvrda sadrži boju *Sunset yellow* FCF (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsula, tvrda sadrži tartrazin (E102), *Sunset yellow* FCF (E110) i boju *Allura red* AC (E129) koji mogu izazvati alergijske reakcije.

Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsula, tvrda sadrži tartrazin (E102) i boju *Allura red* AC (E129) koji mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Oralni kontraceptivi

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

Varfarin

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

Digoksin

Istovremena primena lenalidomida u dozi od 10 mg jednom dnevno i digoksina (0,5 mg, pojedinačna doza) je povećala koncentraciju digoksina u plazmi za 14% sa 90 % CI (engl. *confidence interval*, interval pozdanosti) [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 jednom 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 efektivne metode kontracepcije. Ukoliko žena na terapiji lenalidomidom zatrudni, terapija se mora prekinuti i pacijentkinju treba uputiti lekaru koji je specijalizovan ili ima iskustva u teratologiji na pregled i savetovanje. Ukoliko partnerka muškarca koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se da se partnerka uputi lekaru specijalisti ili lekaru sa iskustvom u teratologiji radi procene i savetovanja.

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, prekida doziranja i 1 nedelju dana nakon prestanka lečenja ukoliko je njihova partnerka trudna ili je u reproduktivnom periodu i ne koristi kontracepciju.

Trudnoća

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena aktivna 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 je teratogeni efekat lenalidomida očekivan i lenalidomid je kontraindikovano u periodu trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lenalidomid ima mali ili umeren uticaj na sposobnosti upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Umor, vrtoglavica, pospanost, vertigo i zamućen vid su prijavljeni kod upotrebe lenalidomida. Zbog toga je potrebna pažnja kod upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Primenjen je konzervativan pristup u određivanju neželjenih reakcija iz studije CALGB 100104. Neželjene reakcije opisane u Tabeli 1 uključuju događaje prijavljene nakon HDM/ASCT kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza koja je identifikovala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje na to da učestalosti opisane u Tabeli 1 mogu biti veće od stvarno uočenih tokom perioda terapije održavanja. U IFM studiji 2005-02, neželjene reakcije su bile samo iz perioda terapije održavanja.

Ozbiljne neželjene reakcije primećene češće ($\geq 5\%$) pri primeni terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bile:

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

U studiji IFM 2005-02, češće primećene neželjene reakcije kod terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bile: 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 primećene neželjene reakcije kod terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bile: neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), dijareja (54,5% [46,4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcije gornjih disajnih puteva (26,8% [26,8%]), zamor (22,8% [17,9%]), leukopenija (22,8% [18,8%]) i anemija (21,0% [13,8%])

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

U SWOG S0777 studiji, ozbiljne neželjene reakcije primećene češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u kombinaciji sa intravenski primenjenim bortezomibom i deksametazonom, nego sa lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom bile su:

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

Neželjene reakcije primećene češće sa lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, nego sa lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom bile 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

Ozbiljne neželjene reakcije primećene su češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u kombinaciji sa malom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bile su:

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

Neželjene reakcije primećene češće sa Rd ili Rd18 nego sa MPT bile su: dijareja (45,5%), zamor (32,8%), bol u leđima (32,0%), astenija (28,2%), nesаница (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

Ozbiljne neželjene reakcije primećene češće ($\geq 5\%$) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je sledio placebo (MPp+p), bile su:

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

Neželjene reakcije primećene češće sa MPR+R ili MPR+p nego sa MPp+p bile 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 III, 353 pacijenta sa multiplim mijelomom je primalo kombinaciju lenalidomid/deksametazon, a 351 pacijent je primao kombinaciju placebo/deksametazon.

Najozbiljnije neželjene reakcije primećene češće pri primeni kombinacije lenalidomid/deksametazon nego pri primeni kombinacije placebo/deksametazon, bile su:

- venska tromboembolija (tromboza dubokih vena i plućna embolija) (videti odeljak 4.4)
- neutropenija 4. stepena (videti odeljak 4.4).

Primećene neželjene reakcije koje su se pojavile češće prilikom primene lenalidomida i deksametazona nego kod primene placeba i deksametazona u udruženim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i MM-010) bile 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 II i jednu studiju faze III (videti odeljak 5.1). U fazi II, svih 148 pacijenata su bili na terapiji lenalidomidom. U studiji faze III, 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 dvostruko slepe faze studije.

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

Ozbiljne neželjene reakcije uključuju:

- vensku tromboemboliju (tromboza dubokih vena, plućna embolija) (videti odeljak 4.4)
- neutropeniju 3. i 4. stepena, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju 3. i 4. stepena (videti odeljak 4.4)

Najčešće primećene neželjene reakcije, koje su se u studiji faze III češće pojavljivale kod grupa koje su primale lenalidomid nego u kontrolnoj grupi, bile su: neutropenija (76,8%), trombocitopenija (46,4%), dijareja (34,8%), konstipacija (19,6%), mučnina (19,6%), pruritus (25,4%), osip (18,1%), zamor (18,1%) i grčevi mišića (16,7%).

Limfom mantl ćelija

Ukupan bezbednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija je zasnovan na podacima od ukupno 254 pacijenta uključenih u randomizovanoj, kontrolisanoj studiji faze II MCL-002 (videti odeljak 5.1).

Osim toga, u tabeli 3 prikazane su i neželjene reakcije iz dodatnog ispitivanja MCL-001.

Ozbiljne neželjene reakcije koje su u ispitivanju MCL-002 češće primećena (sa razlikom od najmanje 2 postotna boda) u grupi lečenoj lenalidomidom u poređenju sa kontrolnom grupom bile su:

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

Najčešće primećene neželjene reakcije koje su se u ispitivanju MCL-002 pojavile češće u grupi koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj grupi bile 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 pacijenta iz randomizovane, kontrolisane studije faze III NHL-007. Osim toga, u tabelu 5 uključene su neželjene reakcije iz podržavajuće studije NHL-008.

Ozbiljne neželjene reakcije uočene najčešće (s razlikom od najmanje jednog procenta) u ispitivanju NHL-007 u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab u poređenju sa grupom koja je primala placebo/rituksimab bile su:

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

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su primećene kod pacijenata lečenih lenalidomidom navedene su u nastavku prema klasama sistema organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U tabelama u nastavku neželjene reakcije su navedene u okviru odgovarajuće kategorije na osnovu najveće učestalosti koja je primećena u nekom od glavnih kliničkih ispitivanja.

Sažeti tabelarni prikaz 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 prema većoj dužini terapije u grupi koja je dobijala lenalidomid do progresije bolesti u poređenju sa grupama koje su dobijale placebo u pivotalnim studijama za multipli mijelom (videti odeljak 5.1).

Tabela 1. Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih terapijom održavanja lenalidomidom

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije/ učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<p><u>Veoma često</u> Pneumonija^{◊,a} Infekcija gornjih disajnih puteva, Neutropenijska infekcija, Bronhitis[◊], Influenca[◊], Gastroenteritis[◊], Sinuzitis, Nazofaringitis, Rinitis,</p> <p><u>Često</u> Infekcija[◊], Infekcija urinarnog trakta^{◊,*}, Infekcija donjih disajnih puteva, Infekcija pluća[◊]</p>	<p><u>Veoma često</u> Pneumonija^{◊,a}, Neutropenijska infekcija,</p> <p><u>Često</u> Sepsa^{◊,b}, Bakterijemija, Infekcija pluća[◊], Bakterijska infekcija donjih disajnih puteva, Bronhitis[◊], Influenca[◊], Gastroenteritis[◊], Herpes zoster[◊], Infekcija[◊]</p>
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<p><u>Često</u> Mijelodisplastični sindrom^{◊,*}</p>	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<p><u>Veoma često</u> Neutropenija^{^,◊}, Febrilna neutropenija^{^,◊}, Trombocitopenija^{^,◊}, Anemija, Leukopenija[◊], Limfopenija,</p>	<p><u>Veoma često</u> Neutropenija^{^,◊}, Febrilna neutropenija^{^,◊}, Trombocitopenija^{^,◊}, Anemija, Leukopenija[◊], Limfopenija,</p> <p><u>Često</u> Pancitopenija[◊]</p>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<p><u>Veoma često</u> Hipokalemija,</p>	<p><u>Često</u> Hipokalemija, Dehidracija,</p>
Poremećaji nervnog sistema	<p><u>Veoma često</u> Parestezija,</p> <p><u>Često</u> Periferna neuropatija^c,</p>	<p><u>Često</u> Glavobolja,</p>
Vaskularni poremećaji	<p><u>Često</u> Plućna embolija^{◊,*}</p>	<p><u>Često</u> Tromboza dubokih vena^{^,◊,d}</p>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> Kašalj,</p> <p><u>Često</u> Dispneja[◊] Rinoreja</p>	<p><u>Često</u> Dispneja[◊]</p>
Gastrointestinalni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> Dijareja, Konstipacija, Bol u abdomenu, Mučnina</p>	<p><u>Često</u> Dijareja, Povraćanje, Mučnina</p>

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije/ učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
	Često Povraćanje, Bol u gornjem abdomenu	
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Veoma često</u> Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre	Često Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osip, Suva koža	Često Osip, Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazmi, <u>Često</u> Mijalgija Bol u mišićno-koštanom tkivu	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, Astenija, Pireksija	Često Umor, Astenija

^v Neželjene reakcije prijavljene kao ozbiljne u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa NDMM koji su bili podvrgnuti ASCT

* Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

^a „Pneumonija” je kombinovani termin za neželjene događaje koji uključuje sledeće preporučene termine: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija izazvana klebsielom, legionelom, mikoplazmom, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj pluća, pneumonitis

^b „Sepsa” je kombinovani termin za neželjene događaje koji uključuje sledeće preporučene termine: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa

^c „Periferna neuropatija” je kombinovani termin za neželjene događaje koji uključuje sledeće preporučene termine: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija

^d „Tromboza dubokih vena” je kombinovani termin za neželjene događaje koji uključuje sledeće preporučene termine: tromboza dubokih vena, tromboza, venska tromboza

Sažeti tabelarni prikaz 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. Neželjene reakcije na lek prijavljene 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	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> Pneumonija ^{◊,◊◊} Infekcije gornjih disajnih puteva [◊] Bakterijske, virusne i gljivične infekcije, (uključujući oportunističke infekcije) [◊] Nazofaringitis, Faringitis	Često Pneumonija ^{◊,◊◊} Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊] Celulitis [◊] Sepsa ^{◊,◊◊}

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
	Bronhitis [◇] Rinitis, <u>Često</u> Sepsa ^{◇,◇◇} , Infekcija pluća [◇] Infekcija urinarnog trakta ^{◇◇} Sinuzitis [◇]	Infekcija pluća ^{◇◇} Bronhitis [◇] Infekcija respiratornog trakta ^{◇◇} Infekcija urinarnog trakta ^{◇◇} Infektivni enterokolitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Povremeno</u> Karcinom bazalnih ćelija ^{^,◇} Kancer skvamoznih ćelija kože ^{^,◇,*}	<u>Često</u> Akutna mijeloidna leukemija [◇] Mijelodisplastični sindrom [◇] Karcinom skvamoznih ćelija, kože ^{^,◇,**} <u>Povremeno</u> Akutna leukemija T-ćelija [◇] Karcinom bazalnih ćelija ^{^,◇} Sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Neutropenija ^{^,◇,◇◇} Trombocitopenija ^{^,◇,◇◇} Anaemija [◇] Hemoragijski poremećaj [^] Leukopenija, Limpfopenija <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◇} Pancitopenija [◇] <u>Povremeno</u> Hemoliza, Autoimuna hemolitička anemija, Hemolitička anemija	<u>Veoma često</u> Neutropenija ^{^,◇,◇◇} Trombocitopenija ^{^,◇,◇◇} Anemija [◇] Leukopenija, Limfopenija <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◇} Pancitopenija [◇] Hemolitička anemija <u>Povremeno</u> Hiperkoagulacija, Koagulopatija
Poremećaji imunskog sistema	<u>Povremeno</u> Preosetljivost [^]	
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> Hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Hipokalemija ^{◇,◇◇} Hiperglikemija, Hipoglikemija, Hipokalcemija [◇] , Hiponatremija [◇] Dehidratacija ^{◇◇} Smanjen apetit ^{◇◇} Smanjena telesna masa <u>Često</u> Hipomagnezijemija Hiperurikemija	<u>Često</u> Hipokalemija ^{◇,◇◇} Hiperglikemija, Hipokalcemija [◇] Dijabetes melitus [◇] Hipofosfatemija, Hiponatremija [◇] Hiperurikemija, Giht Dehidratacija ^{◇◇} Smanjen apetit ^{◇◇} Smanjena telesna masa

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
	Hiperkalcemija ⁺	
Psihijatrijski poremećaji	<u>Veoma često</u> Depresija, Insomnija <u>Povremeno</u> Gubitak libida	<u>Često</u> Depresija, Insomnija
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Periferne neuropatije ^{◊◊} Parestezija, Vrtoglavica ^{◊◊} Tremor, Poremećaj čula ukusa – disgeuzija, Glavobolja <u>Često</u> Ataksija, Poremećaj ravnoteže, Sinkopa ^{◊◊} Neuralgija, Disestezija	<u>Veoma često</u> Periferne neuropatije ^{◊◊} <u>Često</u> Cerebrovaskularni događaj [◊] Vrtoglavica ^{◊◊} Sinkopa ^{◊◊} Neuralgija <u>Povremeno</u> Intrakranijalno krvarenje [^] Tranzitorni ishemijski napad, Cerebralna ishemija
Poremećaji oka	<u>Veoma često</u> Katarakte, Zamućen vid <u>Često</u> Smanjena oštrina vida	<u>Često</u> Katarakta <u>Povremeno</u> Slepilo
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> Gluvoća (uključujući hipoakuziju-oslabljen sluh) Tinitus	
Kardiološki poremećaji	<u>Često</u> Atrijalna fibrilacija ^{◊,◊◊} Bradikardija <u>Povremeno</u> Aritmija, Produženje QT intervala, Atrijalni flater, Ventrikularne ekstrasistole	<u>Često</u> Infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^,◊} Atrijalna fibrilacija ^{◊,◊◊} Kongestivna srčana insuficijencija [◊] Tahikardija, Insuficijencija srca ^{◊,◊◊} Ishemija miokarda [◊]
Vaskularni poremećaji	<u>Veoma često</u> Venski tromboembolijski događaji [^] prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija ^{^,◊,◊◊} Hipotenzija ^{◊◊} <u>Često</u> Hipertenzija, Ekhimoza [^]	<u>Veoma često</u> Venski tromboembolijski događaji [^] , prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija ^{^,◊,◊◊} <u>Često</u> Vaskulitis, Hipotenzija ^{◊◊} Hipertenzija

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
		<u>Povremeno</u> Ishemija Periferna ishemija, Tromboza intrakranijalnog venskog sinusa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dispneja ^{◊,◊◊} Epistaksa [^] Kašalj <u>Često</u> Disfonija	<u>Često</u> Respiratorni distres [◊] Dispneja ^{◊,◊◊} Pleuralni bol ^{◊◊} Hipoksija ^{◊◊}
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja ^{◊,◊◊} Konstipacija [◊] Abdominalni bol ^{◊◊} Mučnina, Povraćanje ^{◊◊} Dispepsija, Suva usta, Stomatitis <u>Često</u> Gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, krvarenje hemoroida, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje desni) ^{^,◊◊} Disfagija <u>Povremeno</u> Kolitis Zapaljenje slepog creva	<u>Često</u> Gastrointestinalno krvarenje ^{^,◊,◊◊} Opstrukcija tankog creva ^{◊◊} Dijareja ^{◊◊} Konstipacija [◊] Abdominalni bol ^{◊◊} Mučnina, Povraćanje ^{◊◊}
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Veoma često</u> Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze <u>Često</u> Hepatocelularna povreda ^{◊◊} Abnormalni rezultati testova funkcije jetre [◊] Hiperbilirubinemija <u>Povremeno</u> Insuficijencija jetre [^]	<u>Često</u> Holestaza [◊] Hepatotoksičnost Hepatocelularna povreda ^{◊◊} Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Abnormalni rezultati testova funkcije jetre [◊] <u>Povremeno</u> Insuficijencija jetre [^]

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi ^{◊◊} Pruritus <u>Često</u> Urtikarija Hiperhidroza Suvoća kože Hiperpigmentacija kože Ekcem Eritem <u>Povremeno</u> Osip uzrokovan lekom praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{◊◊} Promena boje kože Reakcije fotosenzitivnosti	<u>Često</u> Osipi ^{◊◊} <u>Povremeno</u> Osip uzrokovan lekom praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{◊◊}
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićna slabost ^{◊◊} Mišićni spazam Bol u kostima [◊] Bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}) Bol u ekstremitetima Mijalgija Artralgija [◊] <u>Često</u> Oticanje zglobova	<u>Često</u> Mišićna slabost ^{◊◊} Bol u kostima [◊] Bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}) <u>Povremeno</u> Oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Veoma često</u> Insuficijencija bubrega (uključujući akutnu) ^{◊,◊◊} <u>Često</u> Hematurija [^] Retencija urina, Urinarna inkontinencija <u>Povremeno</u> Stečeni Fankonijev sindrom	<u>Povremeno</u> Nekroza bubrežnih tubula
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Često</u> Eretilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor ^{◊,◊◊} Edem (uključujući periferni edem), Pireksija ^{◊,◊◊} Astenija, Sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, mijalgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju i rigore) <u>Često</u>	<u>Veoma često</u> Umor ^{◊,◊◊} <u>Često</u> Periferni edem Pireksija ^{◊,◊◊} Astenija

	Bol u grudima ^{◊,◊◊} Letargija	
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi <u>Često</u> Povećana vrednost C-reaktivnog proteina	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Često</u> Padovi Kontuzija [^]	

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

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

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

+ Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije lekova

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

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

Sažeti tabelarni prikaz za monoterapiju

Sledeće tabele su izvedene na osnovu podataka sakupljenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi i limfom mantl ćelija lečeni monoterapijom.

Tabela 3. Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima lečenih lenalidomidom#

Klasa sistema organa / preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije) [◊]	<u>Veoma često</u> Pneumonija [◊] <u>Često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije) [◊] Bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija ^{^,◊} Neutropenija ^{^,◊} Anemija, Leukopenija	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija ^{^,◊} Neutropenija ^{^,◊} Anemija, Leukopenija <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◊}
Endokrini poremećaj	<u>Veoma često</u> Hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Smanjen apetit <u>Često</u> Preopterećenje gvoždem Smanjena telesna masa	<u>Često</u> Hiperglikemija [◊] Smanjen apetit

Klasa sistema organa / preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Psihijatrijski poremećaji		Često Promena raspoloženja ^{◊,~}
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Vrtoglavica, Glavobolja <u>Često</u> Parestezija	
Kardiološki poremećaji		Često Akutni infarkt miokarda ^{^,◊} Atrijalna fibrilacija [◊] Srčana insuficijencija [◊]
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Hipertenzija, Hematom	Često Venski tromboembolijski događaji, prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija ^{^,◊}
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Epistaksa [^]	
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja [◊] Bol u abdomenu (uključujući gornji deo abdomena) Mučnina, Povraćanje, Konstipacija <u>Često</u> Suva usta Dispepsija	Često Dijareja [◊] Mučnina, Zubobolja
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Često</u> Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre	Često Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi, Suva koža, Pruritus	Često Osipi, Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazam, Mišićno-koštani bol (uključujući bol u leđima [◊] i bol u ekstremitetima), Artralgija, Mijalgija	Često Bol u leđima [◊]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Često Insuficijencija bubrega [◊]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, Periferni edem, Sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mijalgiju,	Često Pireksija

Klasa sistema organa / preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
	mišićno-koštanu bol, glavobolju)	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Često Padovi

^Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

◊ Neželjeni događaji prijavljeni kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma.

~ Promene raspoloženja su prijavljene kao čest ozbiljan neželjeni događaj u studiji faze 3 mijelodisplastičnih sindroma; nisu prijavljene kao neželjeni događaj 3. ili 4. stepena.

Algoritam primenjen da bi neželjena reakcija bila uključena u Sažetak karakteristika leka: sve neželjene reakcije na lek koje je zabeležio algoritam za ispitivanje faze III uključene su u EU Sažetak karakteristika leka. Za te neželjene reakcije na lek sprovedena je dodatna provera njihove učestalosti koju je zabeležio algoritam za ispitivanje faze II, i ako je učestalost neželjenih reakcija u fazi II bila viša od one u fazi III, taj događaj je uključen u EU Sažetak karakteristika leka, a navedena je ona učestalost koja je zabeležena u ispitivanju faze II.

Algoritam koji je primenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

- Studija faze III za mijelodisplastični sindrom (dvostruko slepa bezbednosna populacija, razlika između lenalidomida u dozi 5/10 mg i placeba u početnom režimu doziranja prisutna je kod najmanje 2 ispitanika)
 - Svi neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 5\%$ ispitanika koji su lečeni lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i placeba bar 2%
 - Svi neželjeni događaji 3. i 4. stepena koji proizilaze iz lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i placeba bar 1%
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i placeba bar 1%
- Studija faze II za mijelodisplastični sindrom
 - Svi neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 5\%$ ispitanika koji su lečeni lenalidomidom
 - Svi neželjeni događaji 3. i 4. stepena koji proizilaze iz lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom.
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod 1% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom

Tabela 4. Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija lečenih lenalidomidom

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊] Nazofaringitis, Pneumonija [◊] <u>Često</u> Sinuzitis	<u>Često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊] Pneumonija [◊]
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> Reakcija razbuktavanja tumora	<u>Često</u> Reakcija razbuktavanja tumora Kancer skvamoznih ćelija kože ^{^,◊} , Karcinom bazalnih ćelija ^{^,◊}
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija [^] Neutropenija ^{^,◊} Leukopenija [◊] Anemija [◊] <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◊}	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija [^] Neutropenija ^{^,◊} Anemija [◊] <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◊} Leukopenija

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Smanjen apetit, Smanjena telesna masa, Hipokalemija <u>Često</u> Dehidracija [◇]	<u>Često</u> Dehidracija [◇] Hiponatremija , Hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> Insomnija	
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> Poremećaji čula ukusa-disgeuzija, Glavobolja, Periferna neuropatija	<u>Često</u> Periferna senzorna neuropatija Letargija
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> Vertigo	
Kardiološki poremećaji		<u>Često</u> Akutni infarkt miokarda ^{^,◇} Srčana insuficijencija [◇]
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Hipotenzija [◇]	<u>Često</u> Tromboza dubokih vena [◇] Plućna embolija ^{^,◇} Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dispneja [◇]	<u>Često</u> Dispneja [◇]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja [◇] Mučnina [◇] Povraćanje [◇] Konstipacija <u>Često</u> Abdominalni bol [◇]	<u>Često</u> Dijareja [◇] Abdominalni bol [◇] Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi (uključujući alergijski dermatitis) Pruritus <u>Često</u> Noćna znojenja Suva koža	<u>Često</u> Osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazmi, Bol u leđima <u>Često</u> Atralgija , Bol u ekstremitetima, Mišićna slabost [◇]	<u>Često</u> Bol u leđima, Mišićna slabost [◇] Atralgija, Bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> Renalna insuficijencija [◇]

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, Astenija [◇] Periferni edem , Sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju [◇] , kašalj), <u>Česta</u> Jeza	<u>Često</u> Pireksija [◇] Astenija [◇] Umor

[^]Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

[◇] Neželjen događaji prijavljeni kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima limfoma mantl ćelija. Algoritam koji se primenjuje za limfom mantl ćelija:

- Kontrolisana studija faze II za limfom mantl ćelija
 - Svi neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 5\%$ ispitanika u grupi koja je lečena lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i kontrolne grupe bar 2%
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 1\%$ ispitanika u grupi koja je lečena lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i kontrolne grupe bar 1,0%
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 1\%$ ispitanika u grupi koja je lečena lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i kontrolne grupe bar 1.0%
- Studija faze II na jednoj grupi za limfom mantl ćelija
 - Svi neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja kod $\geq 5\%$ ispitanika
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena koji proizilaze iz lečenja prijavljeni kod 2 ili više ispitanika
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji proizilaze iz lečenja prijavljeni kod 2 ili više ispitanika

Sažeti 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: Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa folikularnim limfomom lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa rituksimabom

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> Infekcije gornjih respiratornih puteva <u>Često</u> Pneumonija [◇] Influenca, Bronhitis, Sinuzitis, Infekcija urinarnog trakta	<u>Često</u> Pneumonija [◇] Sepsa [◇] Infekcija pluća, Bronhitis, Gastroenteritis, Sinuzitis, Infekcija urinarnog trakta, Celulitis [◇]
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Veoma često</u> Reakcija razbuktavanja tumora [^] <u>Često</u> Karcinom skvamoznih ćelija kože ^{◇,^,+}	<u>Često</u> Karcinom bazalnih ćelija ^{^,◇}

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Neutropenija ^{^,◊} Anemija [◊] Trombocitopenija [^] Leukopenija ^{**} , Limfopenija ^{***} ,	<u>Veoma često</u> Neutropenija ^{^,◊} <u>Često</u> Anaemija [◊] Trombocitopenija [^] Febrilna neutropenija [◊] Pancitopenija, Leukopenija ^{**} Lymfopenija ^{***}
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Smanjen apetit, Hipokalemija <u>Često</u> Hipofosfatemija Dehidracija	<u>Često</u> Dehidracija, Hiperkalcemija, Hipokalemija, Hipofosfatemija, Hiperurikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> Depresija, Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Glavobolja, Vrtoglavica <u>Često</u> Periferna senzorna neuropatija, Disgeuzija-poremećaj osećaja čula ukusa	<u>Često</u> Sinkopa
Kardiološki poremećaji	<u>Povremeno</u> Aritmija [◊]	
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Hipotenzija	<u>Često</u> Plućna embolija ^{^,◊} Hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dispneja [◊] Kašalj <u>Često</u> Orofaringealni bol, Disfonija	<u>Često</u> Dispneja [◊]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Bol u abdomenu [◊] Dijareja, Konstipacija, Mučnina, Povraćanje, Dispepsija <u>Često</u> Bol u gornjem abdomenu Stomatitis, Suva usta	<u>Često</u> Bol u abdomenu [◊] Dijareja, Konstipacija, Stomatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osip* Pruritus <u>Često</u> Suva koža, Noćna znojenja, Eritem	<u>Često</u> Osip* Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazmi, Bol u leđima, Artralgija <u>Često</u> Bol u ekstremitetima, Mišićna slabost, Mišićno-koštani bol, Mijalgija, Bol u vratu	<u>Često</u> Mišićna slabost, Bol u vratu
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> Akutno oštećenje funkcije
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Pireksija, Umor, Astenija, Periferni edem <u>Često</u> Malaksalost, Jeza	<u>Često</u> Umor, Astenija
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze <u>Često</u> Smanjenje telesne mase Povećanje koncentracije bilirubina u krvi	

^ videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

Algoritam primenjen kod folikularnog limfoma:

Kontrolisano ispitivanje faze III:

- Neželjena dejstva u ispitivanju NHL-007 - sva neželjena dejstva koja su se pojavila zbog lečenja, s tim da je $\geq 5,0\%$ ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost neželjenih dejstava bila je najmanje 2,0% veća (%) u grupi koja je primala lenalidomid u poređenju sa kontrolnim grupom (bezbednosna populacija)
- Neželjena dejstva 3. ili 4. stepena u ispitivanju NHL-007 - sva neželjena dejstva 3. ili 4. stepena 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 bila najmanje 1,0% veća u poređenju sa kontrolnom grupom (bezbednosna 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 (bezbednosna populacija)

Ispitivanje faze III folikularnog limfoma sa jednom grupom:

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

◇ Neželjeni događaji prijavljeni kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma

+ Primenjuje se samo na ozbiljne neželjene reakcije na lek

* 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.

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija zabeleženih nakon stavljanja leka u promet

Osim prethodno navedenih neželjenih dejstava primećenih u pivotalnim kliničkim ispitivanjima, sledeća tabela je izvedena iz podataka prikupljenih nakon stavljanja leka u promet..

Tabela 6. Neželjene reakcije na lek nakon stavljanja leka u promet prijavljene kod pacijenata lečenih lenalidomidom

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Nepoznato</u> Virusne infekcije, uključujući reaktivacije herpes zoster i hepatitis B virusa	<u>Nepoznato</u> Virusne infekcije, uključujući reaktivacije herpes zoster i hepatitis B virusa
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		<u>Retko</u> Sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Nepoznato</u> Stečena hemofilija	
Poremećaji imunskog sistema	<u>Retko</u> Anafilaktička reakcija [^] <u>Nepoznato</u> Odbacivanje transplantiranih organa	<u>Rare</u> Anafilaktička reakcija [^]
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> Hipertireoidizam	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Povremeno</u> Plućna hipertenzija	<u>Nepoznato</u> Intersticijalni pneumonitis <u>Retko</u> Plućna hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji		<u>Nepoznato</u> Pankreatitis, Gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, creva i debelog creva) [^]
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Nepoznato</u> Akutna insuficijencija jetre [^] , Toksični hepatitis [^] Citolitički hepatitis [^] Holestatski hepatitis [^] Mešoviti citolitički/holestatski	<u>Nepoznato</u> Akutna insuficijencija jetre [^] Toksični hepatitis [^]

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
	hepatitis [^]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<u>Povremeno</u> Angioedem <u>Retko</u> Stevens-Johnson-ov sindrom [^] Toksična epidermalna nekroliza [^] <u>Nepoznato</u> Leukocitoklastični vaskulitis Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima [^]

[^] videti odeljak 4.8 opis odabranih neželjenih reakcija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Teratogenost

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu. Talidomid je poznat kao teratogena supstanca za čoveka, koja izaziva teške, po život opasne 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 je povezana sa većom učestalošću neutropenije 4. stepena u poređenju sa terapijom održavanja placebo (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 obustave terapije lenalidomidom je prijavljena kod 2,2% pacijenata u CALGB 100104 i 2,4% pacijenata u IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4.stepena prijavljena je sa sličnom učestalošću u grupi koja je primala terapiju održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupom koja je bila na terapiji održavanja placebo 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 je povezana sa većom učestalošću trombocitopenije 3 i 4 stepena u poređenju sa terapijom održavanja placebo (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 mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

Pojava neutropenije 4. stepena je u grupi RVd zabeležena u manjoj meri nego u grupi Rd koja je primala komparator (2,7% prema 5,9%) u studiji SWOG S0777. Učestalost pojave febrilne neutropenije 4. stepena bila je slična u RVd grupi u poređenju sa Rd grupom (0,0% prema 0,4%).

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

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

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

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

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

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

- Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromima

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

- Pacijenti sa limfomom Mantl ćelija

Kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija, lenalidomid je povezan sa višom incidencom neutropenije 3. i 4. stepena (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 3. i 4. stepena su primećene kod 6,0% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 2,4% pacijenta u kontrolnoj grupi.

- Pacijenti sa folikularnim limfomom

Kombinacija lenalidomida sa rituksimabom kod folikularnog limfoma povezana je sa većom stopom neutropenije 3. ili 4. stepena (50,7% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/rituksimabom u poređenju sa 12,2% kod pacijenata lečenih placebo/rituksimabom). Svi slučajevi neutropenije 3. ili 4. stepena bili su reverzibilni nakon prekida terapije, smanjenja doze i/ili potpornih mera faktorima rasta. Uz to, febrilna neutropenija retko je prijavljena (2,7% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/rituksimabom u poređenju sa 0,7% kod pacijenata lečenih placebo/rituksimabom).

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

Venska tromboembolija

Povećan rizik od tromboze dubokih vena (DVT) i plućne embolije (PE) je povezan 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 limfomom mantl ćelija (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna istorija DVT, takođe može povećati rizik od tromboze kod ovakvih pacijenata.

Infarkt miokarda

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

Hemoragijski poremećaji

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

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži

Slučajevi alergijskih reakcija uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) prijavljeni su pri upotrebi lenalidomida. U literaturi je prijavljena mogućnost pojave ukrštene reakcije između lenalidomida i talidomida

Pacijenti sa istorijom teškog osipa povezanog sa primenom talidomida ne smeju da primaju 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 novodijagnostifikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom ili odmah nakon (engl. *high dose melphalan* HDM) i ASCT (videti odeljak 4.4). Ovo pogoršanje nije primećeno u kliničkim ispitivanjima novodijagnostifikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindromi

Polazne promenljive, uključujući kompleksnu citogenetiku i TP53 mutaciju su povezane sa progresijom bolesti u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju prisutnu deleciju (5q) (videti odeljak 4.4). Procenjeni kumulativni dvogodišnji rizik od progresije u AML kod pacijenata sa izolovanom Del (5q) abnormalnošću je bila 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa prisutnom delecijom (5q) i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću i 38,6% kod pacijenata sa kompleksnim kariotipom.

U naknadnoj analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida kod pacijenata koji su imali mijelodisplastične sindrome, procenjena dvogodišnja stopa progresije u AML je bila 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 ($p=0,0038$). Kod pacijenata sa pozitivnim nalazom IHC-p53, manja stopa progresije bolesti u AML je primećena kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor nezavisno od transfuzije (11,1%) u poređenju sa pacijentima kod kojih odgovora nije bilo (34,8%).

Poremećaji funkcije jetre

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva nakon stavljanja leka u promet (nepoznata učestalost): akutna insuficijencija jetre i holestaza (oba sa mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mešoviti citolitički/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 ispitivanju MCL-002, reakcija razbuktavanja tumora (TFR) je nastala 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 pacijenata sa 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 stepena i za sve je procenjeno da su povezani sa lečenjem. Većina događaja nastala je tokom 1. ciklusa. U ispitivanju MCL-001 nisu prijavljeni slučajevi sindroma lize tumora (videti odeljak 4.4).

U studiji NHL-007, reakcija razbuktavanja tumora (TFR) je prijavljena kod 19/146 (13,0%) pacijenata u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab u poređenju sa 1/148 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala placebo/rituksimab. Većina TFR (18 od 19) prijavljenih u grupi lenalidomid/rituksimab se pojavila tokom prva dva ciklusa lečenja. Jedan pacijent sa folikularnim limfomom (FL) u grupi lenalidomid/rituksimab je imao reakciju razbuktavanja tumora stepena 3 u odnosu na nijednog pacijenta u placebo/rituksimab grupi. U studiji NHL-008, 7/177 (4,0%) pacijenata sa FL imalo je TFR; (3 izveštaja su bila sa 1. stepenom i 4 izveštaja sa 2. stepenom težine); dok je 1 prijava smatrana ozbiljnom. U studiju NHL-007, TLS se pojavio kod 2 pacijenta sa FL (1,4%) u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab i nije bilo pacijenata sa FL u grupi koja je primala placebo/rituksimab; nijedan pacijent nije imao događaj 3. ili 4. stepena težine. Sindrom lize tumora se javio kod jednog pacijenta sa FL (0,6%) u studiji NHL-008. Ovaj pojedinačni događaj je identifikovan kao ozbiljna neželjena reakcija 3. stepena. U studiji NHL-007 nijedan pacijent nije morao da prekine 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 u slučaju da se predoziraju lenalidomidom, iako su u istraživanjima raspona doza neki pacijenti bili izloženi dozama do 150 mg, a u istraživanjima pojedinačnih doza neki pacijenti su bili izloženi i dozama do 400 mg. Glavni toksični efekti koji limitiraju dozu lenalidomida 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 za cereblon, komponentu kulin-ring E3 enzimskog kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 (engl. *Damage-binding protein*, DDB1) koji se vezuje za oštećeno mesto dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (engl. *Cullin CUL4*) i regulator kulina 1 (engl. *Regulator of cullins Roc1 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.

Konkretno, lenalidomid inhibira proliferaciju i pojačava apoptozu određenih hematopoetskih tumorskih ćelija (uključujući tumorske plazma ćelije multiplog mijeloma, tumorske ćelije folikularnog limfoma i one sa delecijom hromozoma 5), pojačava imunitet posredovan T-ćelijama i ćelijama prirodnim ubicama (engl. *Natural Killer*, NK) i povećava broj NK ćelija, T ćelija i NK T ćelija.

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost lenalidomida je procenjena u 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 limfoma mantle ćelija i jednog ispitivanja faze III i faze IIb kod iNHL, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnostikovani multipli mijelom

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

Efikasnost i bezbednost terapije održavanja lenalidomidom procenjujvana je u dve multicentrične randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze III na dve paralelne grupe pacijenata: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB 100104

Kao podobni za studiju bili su određeni pacijenti stari između 18 i 70 godina sa aktivnim multiplim mijelomom (MM) koji zahteva lečenje i bez progresije posle početne terapije.

Unutar 90-100 dana posle autologne transplantacije matičnih ćelija, pacijenti su u odnosu 1:1 slučajnim odabirom raspoređeni u grupe koje su kao terapiju održavanja primale ili lenalidomid ili placebo. Doza održavanja iznosila je 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji su se

ponavljali (sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako nije postojala toksičnost koja bi ograničavala dozu), s tim da je lečenje trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) od raspoređivanja po grupama do datuma progresije bolesti ili smrti, u zavisnosti od toga šta se dogodilo pre; ova studija nije pokrenuta da bi se utvrdili parametri praćenja ukupnog preživljavanja. Ukupno je randomizovano 460 pacijenata: 231 pacijent u grupu koja je primala lenalidomid i 229 pacijenata u grupu koja je primala placebo. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću bili su uravnoteženi u obe grupe.

Nakon prelaženja praga za prethodno planiranu privremenu analizu preživljavanja bez progresije bolesti, po preporuci Komisije za praćenje podataka studija više nije bila slepa. Nakon što je studija prestala da bude slepa, pacijentima iz placebo grupe je bilo dozvoljeno da pređu u grupu koja je dobijala lenalidomid do progresije bolesti.

Rezultati preživljavanja bez progresije bolesti (PFS), nakon prethodno planirane interim analize, do prekida istraživanja (engl. *cut-off*), 17. decembra 2009. godine (praćenje u trajanju od 15,5 meseci), pokazali su da primena lenalidomida smanjuje rizik od progresije bolesti ili smrti za 62% (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; $p < 0,001$). Medijana ukupnog preživljavanja bez progresije bolesti bila je 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 preživljavanja bez progresije bolesti zabeležena je i u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom, kao i u podgrupi pacijenata koji nisu postigli potpuni odgovor (CR).

Rezultati studije, do preseka na dan 1. februara 2016. godine, prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7: Sažeti prikaz ukupnih podataka efikasnosti

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

CI = interval pouzdanosti; HR = hazard ratio (odnos rizika); max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo;

OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti;

^a Medijana se zasniva na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.

^b 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

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

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

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

^f Praćenje medijane nakon ASCT kod svih preživelih ispitanika.

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

IFM 2005-02

Pacijenti starosti < 65 godina u vreme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija (ASCT) i koji su postigli najmanje jedan stabilan odgovor u vreme hematološkog oporavka smatrani su podobnim za studiju. Pacijenti su u odnosu 1:1 slučajnim odabirom raspoređeni u grupe u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 28. dana 28-dnevnog ciklusa sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako se nije pojavila toksičnost koja bi ograničila dozu), posle 2 ciklusa konsolidacije lenalidomidom (25 mg na dan, od 1. do 21. dana tokom ciklusa od 28 dana). Terapija je trajala bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja ishoda je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), definisano kao vreme od raspoređivanja po grupama do datuma progresije bolesti ili smrti, u zavisnosti od toga šta se dogodilo pre; ova studija nije pokrenuta da bi se utvrdili parametri praćenja ukupnog preživljavanja. Ukupno je randomizovano 614 pacijenata: 307 pacijenata u grupi koja je primala lenalidomid i 307 pacijenata u placebo grupi.

Nakon prelaska praga za prethodno planiranu interim analizu preživljavanja bez progresije bolesti, po preporuci Komisije za praćenje podataka studija više nije bila slepa. Nakon što studija više nije bila slepa, pacijenti iz placebo grupe nisu prešli u grupu koja je dobijala lenalidomid do progresije bolesti. Grupa sa pacijentima koji su primali lenalidomid prekinula je ispitivanje, što je bila proaktivna mera bezbednosti nakon što je uočen disbalans vezan za druge primarne maligne bolesti (SPM) (videti odeljak 4.4).

Rezultati PFS nakon što studija više nije bila slepa, nakon prethodno planirane privremene analize, do prekida istraživanja 7. jula 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 meseca) pokazali su da primena lenalidomida smanjuje rizik od progresije bolesti ili smrti za 48% (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p <0,001). Medijana ukupnog PFS bila je 40,1 mesec (95% CI 35,7; 42,4) u grupi koja je dobijala lenalidomid, prema 22,8 meseci (95% CI 20,7; 27,4) u grupi koja je dobijala placebo.

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

Ažurirani podaci koji se odnose na PFS, u trenutku preseka 1. februara 2016. (96,7 meseci praćenja) i dalje pokazuje napredak u pogledu preživljavanja bez progresije bolesti: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Medijana ukupnog PFS bila je 44,4 meseca (39,6; 52,0) u grupi koja je primala lenalidomid prema 23,8 meseci (95% CI 21,2; 27,3) u grupi koja je primala placebo. Za PFS2, zabeležen HR bio je 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; p = 0,026) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog PFS2 bila je 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 grupi koja je primala placebo. Za OS, zabeležen HR bio je 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355) za lenalidomid u odnosu na placebo. Medijana ukupnog vremena preživljavanja bila je 105,9 meseci (95% CI 88,8; NP) u grupi koja je dobijala lenalidomid prema 88,1 meseci (95% CI 80,7; 108,4) u grupi koja je primala placebo.

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

Tokom studije SWOG S0777 procenjivano je dodavanje bortezomiba na osnovnu, početnu terapiju lenalidomidom i deksametazonom, praćeno Rd terapijom do progresije bolesti, kod pacijenata sa multiplim mielomom koji prethodno nisu lečeni, a koji ili ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, ili ispunjavaju uslove za transplantaciju ali nema plana da se ona preduzme u kratkom roku.

Pacijenti u grupi koja je primala lenalidomid, bortezomib i deksametazon (RVd) primali su lenalidomid 25 mg/dan oralno u danima 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² intravenski 1, 4, 8. i 11. dana i deksametazon 20 mg/dan oralno u danima 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 tokom ciklusa koji su trajali 21 dan i ponavljali se, pri čemu ih je bilo najviše osam (24 nedelje). Pacijenti u grupi koja je primala lenalidomid i deksametazon (Rd) primali su lenalidomid 25 mg/dan oralno, od 1 do 21. dana, a deksametazon 40 mg/dan oralno 1, 8, 15. i 22. dana tokom ciklusa koji su trajali 28 dana i ponavljali se, pri čemu ih je bilo najviše šest (24 nedelje).

Pacijenti u obe grupe kontinuirano su dobijali Rd terapiju: lenalidomid 25 mg/dan oralno u danima 1-21 i deksametazon 40 mg/dan oralno u danima 1, 8, 15. i 22. tokom ciklusa koji su trajali 28 dana i ponavljali se. Terapiju je trebalo nastaviti do progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja ishoda efikasnosti u ovoj studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). U studiju su bila uključena ukupno 523 pacijenta, pri čemu se u grupi podvrgnutoj RVd terapiji nalazilo 263 randomizovano u RVd grupu, dok se u grupi podvrgnutoj Rd terapiji nalazilo randomiziranih 260 pacijenata. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću bili su dobro uravnoteženi u obe grupe.

Rezultati u vezi sa PFS, prema proceni Nezavisne komisije za stručnu procenu odgovora IRAC (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), u trenutku primarne analize, do preseka istraživanja 5. novembra 2015. godine (praćenje tokom 50,6 meseci), pokazali su da je primenom RVd terapije smanjen rizik od progresije bolesti ili smrti za 24% (HR = 0,76; 95% CI 0,61, 0,94; p = 0,010). Medijana ukupnog PFS bila je 42,5 meseci (95% CI 34,0, 54,8) u grupi sa RVd terapijom, prema 29,9 meseci (95% CI 25,6, 38,2) u grupi sa Rd terapijom.

Prednost koja je uočena nije bila u zavisnosti od toga da li su pacijenti ispunjavali uslove za transplantaciju matičnih ćelija.

Rezultati ispitivanja sa zaključnim datumom preseka podataka od 1. decembra 2016. godine, pri čemu je medijana ukupnog vremena preživljavanja pacijenata bila 69,0 meseci, prezentovani su u tabeli 8. Korist u prilog RVd grupe primećeni su bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Tabela 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Početna terapija	
	RVd (ciklusi od 3 nedelje × 8) (N = 263)	Rd (ciklusi od 4 nedelje × 6) (N = 260)
IRAC-ova procena PFS (meseci)		
Medijana ^a trajanja PFS, 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 trajanja 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 (%)		
Ukupan 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 = hazard ratio (odnos rizika; max = maksimum; min = minimum); NP = nije procenjivo;

OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti;

^a Medijana se zasniva 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 se zasniva na nestratifikovanom log-rang testu.

^e Medijana praćenja je izračunata od datuma randomizacije.

Podaci zaključeni 01.decembar.2016. godine.

Ažurirani podaci koji se odnose na OS, u trenutku preseka 01. maja 2018. godine (medijana vremena praćenja za preživjele ispitanike 84,2 meseca) i dalje pokazuju prednost u OS-u u korist terapije RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57, 0,94; p = 0,014). Odnos pacijenata koji su preživeli nakon 7 godina je bio 54,7% u RVd grupi prema 44,7% u Rd grupi.

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

Bezbednost i efikasnost lenalidomida procenjivane su u jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, otvorenoj studiji faze III (MM-020) na 3 grupe pacijenata koji su bili stari najmanje 65 godina ili stariji, i onih koji su bili mlađi od 65 godina ali nisu bili kandidati za transplantaciju matičnih ćelija jer su je odbili ili im transplantacija matičnih ćelija nije bila dostupna zbog troškova ili iz drugih razloga. U studiji (MM-020) poređena je terapija lenalidomidom i deksametazonom (Rd) koja je primenjivana tokom 2 perioda različitog trajanja (tj. do progresije bolesti [grupa Rd] ili do 18 ciklusa u trajanju od 28 dana [72 nedelje, grupa Rd18]) sa terapijom melfalanom, prednisonom i talidomidom (MPT) koja je primenjivana u najviše 12 ciklusa u trajanju od 42 dana (72 nedelje). Pacijenti su bili randomizovani (1:1:1) u jednu od tri terapijske grupe. Prilikom raspoređivanja, pacijenti su bili stratifikovani prema starosti (≤ 75 prema > 75 godina), stadijumu bolesti (ISS stadijum I i II u odnosu na stadijum III) i zemlji porekla.

Pacijenti u grupama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana ciklusa od 28 dana prema planu za njihovu grupu. Deksametazon 40 mg bio je primenjivan jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana tokom svakog od ciklusa od 28 dana. Početna doza i režim za Rd i Rd18 bili su prilagođeni starosti i funkciji bubrega pacijenata (videti odeljak 4.2). Pacijenti stariji od 75 godina primali su deksametazon u dozi od 20 mg jednom dnevno 1, 8, 15. i 22. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Tokom studije, svi pacijenti primili su profilaktičku antikoagulantnu terapiju (heparin male molekularne mase, varfarin, heparin, malu dozu acetilsalicilatne kiseline).

U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). U istraživanje je bilo uključeno ukupno 1623 pacijenata, od kojih je 535 pacijenata randomizovano u grupu Rd, 541 pacijent bio je randomizovan u grupu Rd18, dok je 547 pacijenata bilo randomizovano u grupu MPT. Demografski podaci i karakteristike pacijenata vezane za bolest pre studije bili su dobro ujednačeni u sve 3 grupe. Uopšte uzev, ispitanici uključeni u studiju su imali uznapredovali stadijum bolesti: od ukupnog broja pacijenata obuhvaćenih istraživanjem 41% imalo je ISS stadijum III, a 9% je imalo tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina [CLCr] < 30 mL/min). Medijana starosti u sve 3 grupe iznosila je 73 godine.

U Tabeli 9. prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljavanje (OS) zaključno sa 3. martom 2014. godine, koji su dobijeni u obnovljenoj analizi u kojoj je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike bila 45,5 meseci.

Tabela 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Rd (N=535)	Rd18 (N=541)	MPT (N=547)
PFS prema proceni ispitivača - (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS, meseci (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e - (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS2, 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		

	Rd (N=535)	Rd18 (N=541)	MPT (N=547)
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljavanje (meseći)			
Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	58,9 (56,0, NP)	56,7 (50,1, NP)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (meseći)			
Medijana ^f (min, max): svi pacijenti	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijeloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Ukupan odgovor: CR, VGPR, ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora - (meseći)^h			
Medijana ^a (95% CI) ^b	35,0 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24,0)	22,3 (20,2, 24,9)

AMT = terapija protiv mijeloma (engl. *antimyeloma therapy*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); d = niska doza deksametazona (engl. *low-dose dexamethasone*); HR = odnos rizika (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nezavisna komisija za stručnu procenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo (engl. *not estimable*); OS = ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = delimičan odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd primenjivano do dokumentovane progresivne bolesti; Rd18 = Rd primenjivano >18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = veoma dobar delimičan odgovor (engl. *very good partial response*); vs = naspram (engl. *versus*).

^a Medijana se zasniva na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.

^b 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

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

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

^e Eksploratorna krajnja tačka (PFS2)

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

^g Najbolja procena odgovora tokom faze lečenja u studiji (za definicije svake kategorije odgovora, zaključni datum podataka bio je 24. maj 2013. god).

^h Podaci zaključeni 24. maja 2013. god.

- Primena lenalidomida 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 jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji faze 3 (MM-015) kod 3 grupe pacijenata starih 65 godina ili starijih, koji su imali vrednost kreatinina u serumu < 2,5 mg/dL. Tokom istraživanja je upoređivana terapija lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (MPR) uz terapiju održavanja lenalidomidom do progresije bolesti ili bez nje, sa terapijom melfalanom i prednizonom tokom najviše 9 ciklusa. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1:1 u jednu od 3 terapijske grupe. Pacijenti su bili stratifikovani prema starosti, tokom randomizacije (≤ 75 prema > 75 godina) i stadijumu bolesti (ISS; stadijumi I i II prema stadijumu III).

Ovim istraživanjem je ispitivana primena kombinovane terapije MPR (melfalan 0,18 mg/kg oralno od 1. do 4. dana tokom ciklusa od 28 dana koji se ponavljaju; prednizon 2 mg/kg oralno od 1. do 4. dana tokom ciklusa od 28 dana koji se ponavljaju; i lenalidomid 10 mg na dan, oralno od 1. do 21. dana tokom ciklusa od 28 dana koji se ponavljaju) kao indukcijske terapije, do najviše 9 ciklusa. Pacijenti koji su završili 9 ciklusa ili nisu mogli da završe 9 ciklusa zbog intolerancije na lek, nastavili su sa terapijom održavanja sa početnom dozom lenalidomida od 10 mg oralno od 1. do 21. dana tokom ciklusa od 28 dana koji su se ponavljali do progresije bolesti.

U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). U istraživanje je bilo uključeno ukupno 459 pacijenata, od kojih je 152 bilo randomizovano u grupi MPR+R, 153 pacijenata je bilo randomizovano u grupi MPR+p, a 154 pacijenta je bilo randomizovano na MPp+p. Demografski podaci i karakteristike pacijenata vezane za bolest pre početka istraživanja bile su dobro izbalansirane u sve 3 grupe; posebno treba naglasiti da je približno 50% pacijenata uključenih u svaku od grupa imalo sledeće karakteristike: ISS stadijum III i vrednost klirensa kreatinina < 60 mL/min. Medijana starosti bila je 71 godina u grupama MPR+R i MPR+p i 72 godine u grupi MPp+p.

U Tabeli 10. prikazani su rezultati istraživanja u kojima su analizirani podaci za PFS, PFS2 i OS do zaključnog datuma za prikupljanje podataka koji je bio u aprilu 2013. godine, gde je medijana vremena praćenja za sve preživjele ispitanike iznosila 62,4 meseca.

Tabela 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
PFS prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS, 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 PFS2, meseci (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Ukupno preživljavanje (meseci)			
Medijana ^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)			
Medijana (min, max): svi pacijenti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odgovor mijeloma prema 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)

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
Odgovor se ne može proceniti (NP)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema proceni ispitivača (meseći)			
Medijana ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = odnos rizika; M = melfalan; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; p = placebo; P = prednizon; PD = progresivna bolest; PR = delimičan odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest; VGPR = veoma dobar delimičan odgovor.

a Medijana se zasniva na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni

□ PFS2 (eksploratorna krajnja tačka) definisana je za sve pacijente (ITT) kao vreme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti kod svih randomizovanih pacijenata.

Dodatne pomoćne studije novodijagnostikovanog multiplog mijeloma

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

U naknadnoj analizi u populaciji pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom, sa medijanom praćenja od 72,3 nedelje, uočena je manja smrtnost od 6,8% (15/220) u grupi koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona u poređenju sa grupom koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona gde je smrtnost bila 19,3% (43/223).

Međutim, prilikom dužeg praćenja uočeno je da razlika u ukupnom preživljavanju u korist terapije lenalidomid/niska doza deksametazona pokazuje tendenciju smanjenja.

Multipli mijelom posle najmanje jedne prethodne terapije

Efikasnost i bezbednost lenalidomida procenjivane su tokom dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze 3 (MM-009 i MM-010) na paralelnim grupama prethodno lečenih pacijenata sa multiplim mijelomom, od kojih je na jednoj primenjivan lenalidomid i deksametazon, a na drugoj samo deksametazon. Od 353 pacijenta obuhvaćenih studijama MM-009 i MM-010 koji su primali lenalidomid/deksametazon, 45,6% bilo je starosti 65 godina ili više. Od ukupno 704 pacijenta koji su obuhvaćeni studijama MM-009 i MM-010; 44,6% je bilo starosti 65 godina ili više.

U obe studije, pacijenti lečeni lenalidomidom/deksametazonom (len/deks) su uzimali 25 mg lenalidomida oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana i odgovarajuću kapsulu placeba jednom dnevno od 22. do 28. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Pacijenti koji su primali placebo/deksametazon (placebo/deks) uzimali su jednu kapsulu placeba od 1. do 28. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Tokom prva 4 ciklusa terapije, pacijenti u obe terapijske grupe dobijali su 40 mg deksametazona primenjenog oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. i od 17. do 20. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Nakon prva 4 ciklusa terapije, doza deksametazona smanjena je na 40 mg oralno jednom dnevno od 1. do 4. dana svakog 28-dnevnog terapijskog ciklusa. U obe studije bilo je predviđeno da se lečenje nastavi do progresije bolesti. U obe studije bilo je dopušteno prilagođavanje doza na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u obe studije bilo je vreme do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP). U studiji MM-009 učestvovalo je ukupno 353 pacijenata; 177 pacijenata bilo je u grupi

koja je primala len/deks, a 176 u grupi koja je primala placebo/deks. U studiji MM-010 učestvovao je ukupno 351 pacijent; 176 pacijenata bilo je u grupi koja je primala len/deks, a 175 u grupi koja je primala placebo/deks.

Početne demografske karakteristike i karakteristike povezane sa bolešću pacijenata u grupama koje su primale len/deks i placebo/deks u obe studije bile su uporedive. Obe grupe pacijenata imale su medijanu starosti od 63 godine, a odnos muškaraca i žena bio je uporediv. Procena opšteg telesnog stanja bolesnika u obe grupe prema ECOG skali bila je uporediva, kao i broj i vrste njihovih prethodnih terapija.

Prethodno planirane interim analize za oba istraživanja pokazale su da je kombinacija len/deks statistički značajno superiornija ($p < 0,00001$) u odnosu na sam deksametazon za primarni parametar praćenja efikasnosti, vreme do progresije bolesti (medijana vremena praćenja u trajanju od 98 nedelja). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno više nego u grupi koja je primala placebo/deks, u obe studije. Rezultati tih analiza kasnije su doveli do toga da obe studije prestanu da budu slepe, kako bi se omogućilo da pacijenti koji su primali placebo/deks budu lečeni kombinacijom len/deks.

Produženo praćenje analize efikasnosti sprovedeno je sa medijanom praćenja od 130,7 nedelja. U Tabeli 11 dat je sažetak rezultata analiza praćenja efikasnosti – objedinjene studije MM-009 i MM-010.

U ovoj objedinjenoj analizi produženog praćenja, medijana vremena do progresije bolesti (TTP) iznosila je 60,1 nedelju (95% CI: 44,3; 73,1) kod pacijenata lečenih kombinacijom len/deks (N = 353) prema 20,1 nedelje (95% CI: 17,7; 20,3) kod pacijenata lečenih placebo/deks (N = 351). Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 48,1 nedelju (95% CI: 36,4; 62,1) kod pacijenata lečenih kombinacijom len/deks nasuprot 20,0 nedelja (95% CI: 16,1; 20,1) kod pacijenata lečenih placebo/deks. Medijana trajanja lečenja iznosila je 44,0 nedelje (min: 0,1, max: 254,9) za len/deks i 23,1 nedelje (min: 0,3; max: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora (CR), delimičnog odgovora (PR) i ukupnog odgovora (CR + PR) u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno više nego u grupi koja je primala placebo/deks, u obe studije. Medijana ukupnog preživljavanja u analizama produženog perioda praćenja objedinjenih studija iznosila je 164,3 nedelje (95% CI: 145,1; 192,6) kod pacijenata lečenih kombinacijom len/deks nasuprot 136,4 nedelje (95% CI: 113,1; 161,7) kod pacijenata lečenih placebo/deks. Uprkos činjenici da je od 351 pacijenata koji su bili randomizovani u grupu koja je primala placebo/deks 170 primalo lenalidomid nakon progresije bolesti ili nakon što studija više nije bila slepa, objedinjene analize ukupnog preživljavanja pokazale su statistički značajnu prednost preživljavanja za len/deks u poređenju sa grupom koja je primala placebo/deks (HR = 0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabela 11. Sažetak rezultata analize efikasnosti na datum završetka produženog praćenja – zbirna studija MM-009 I MM-010 (zaključni datumi 23. juli 2008. god. odnosno 2. mart 2008. god.).

Ishod	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Vreme do događaja			HR [95% CI], p-vrednost^a
Vreme do progresije bolesti Medijana [95% CI], nedelja	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$
Preživljavanje bez progresije bolesti Medijana [95% CI], nedelje	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], $p < 0,001$
Ukupno preživljavanje Medijana [95% CI], nedelje Jednogodišnja ukupna stopa preživljavanja	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] $p = 0,045$
Stopa odgovora			Odnos verovatnoće [95% CI], p-vrednost^b
Ukupni odgovor [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], $p < 0,001$
Potpuni odgovor [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], $p < 0,001$

^a Dvostrani *log-rang* test koji upoređuje krive preživljavanja u različitim terapijskim grupama.

^b Dvostrani hi-kvadratni test (engl. *chi-square test*) sa korekcijom za kontinuitet.

Mijelodisplastični sindromi

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

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

U studiji MDS-004 u kojoj je 205 pacijenata podjednako randomizovano u grupe koje su primale lenalidomid 10 mg, 5 mg ili placebo, analiza primarne efikasnosti se sastojala od poređenja stope odgovora nezavisnosti od transfuzije u grupama koje su primale 10 mg i 5mg lenalidomida naspram grupe koja je primala placebo (dvostruko slepa faza od 16 do 52 nedelje i otvorena faza do ukupno 156 nedelja). Kod pacijenata koji nisu imali dokaze o najmanjem eritroidnom odgovoru nakon 16 nedelja prekinuto je ispitivanje. Pacijenti koji su imali dokaza o najmanjem eritroidnom odgovoru, mogli su nastaviti terapiju sve do eritroidnog relapse, progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti, koji su na početku primali placebo ili 5 mg lenalidomida i nisu postigli ni najmanji eritroidni odgovor nakon lečenja od 16 nedelja, bilo je dozvoljeno da se prebace sa placeba na 5 mg lenalidomida ili nastaviti kontinuirano lečenje lenalidomidom u većoj dozi (5 mg do 10 mg).

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

Tabela 12. Sažetak prikaza rezultata efikasnosti- studija MDS-004 (dvostruko slepa faza) i MDS-003, populacija sa namerom lečenja

Ishod	MDS-004 N=205			MDS-003 N=148
	10 mg [†] N=69	5 mg ^{††} N=69	Placebo* N=67	10 mg N=148
Nezavisnost od transfuzije (≥ 182 dana) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Nezavisnost od transfuzije (≥ 56 dana) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije (nedelje)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medijana vremena do 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 lenalidomidom u dozi od 10 mg tokom 21 dana u 28-dnevnim ciklusima

^{††} Ispitanici lečeni lenalidomidom u dozi od 5 mg tokom 28 dana u 28-dnevnim ciklusima

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

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

[∞] Nije postignuta (medijana nije postignuta)

U MDS-004 je, primarni parametar praćenja, nezavisnost od transfuzije (> 182 dana) dostigao značajno veći

deo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su dobijali 10 mg lenalidomida, u poređenju sa onima koji su dobijali placebo (55,1% prema 6,0%). Od 47 pacijenata sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću delecijom (5q) koji su lečeni sa 10 mg lenalidomida, 27 pacijenata (57,4%) su postigli nezavisnost od transfuzije crvenih krvnih zrnaca.

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

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

U MDS-003 ispitivanju, veći deo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida (58,1%) su postigli nezavisnost od transfuzije (>182 dana). Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije bila je 4,1 nedelja. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije bila je 114, 4 nedelje. Medijana povećanja vrednosti hemoglobina (Hgb) bila je 5,6 g/dL. Veći citogenetski odgovori primećeni su kod 40,9%, a manji kod 30,7% pacijenata.

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

Limfom mantl ćelija

Efikasnost i bezbednost lenalidomida je procenjena kod pacijenata sa limfomom mantl ćelija u multicentričnom, randomizovanom, otvorenom ispitivanju faze II, u poređenju sa primenom samo jednog leka prema izboru lekara ispitivača kod pacijenata koji su se pokazali refraktarni na poslednji režim lečenja ili su imali od jednog do tri relapsa (ispitivanje MCL-002). Uključeni su bili pacijenti 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 ispitivanje 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 muškaraca i žena. 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 13 u nastavku.

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]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvencijalni <i>log-rank</i> test, p-vrednost ^c	0,004	
Odgovor^a, n (%)		
Potpuni odgovor (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Delimični odgovor (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilna bolest (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresivna bolest (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nije sprovedeno/nedostaje	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-vrednost ^e	<0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-vrednost ^e	0,043	
Trajanje odgovora, medijana^a [95% CI] (nedelje)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Ukupno preživljavanje		
HR [95% CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
<i>Log-rank</i> test, p-vrednost	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 limfom mantl ćelija (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*); NA = nije primenljivo; ORR = stopa ukupnog odgovora; PD = progresivna bolest; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; PR = parcijalni odgovor; SCT = transplantacija matičnih ćelija (engl. *stem cell transplantation*); 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 zadnje 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 ponderiranoj srednjoj vrednosti *log-rank* testa koristeći nestratifikovani *log-rank* 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 ispitivanju MCL-002, u ITT populaciji zabeleženo je ukupno vidljivo povećanje broja smrtnih ishoda 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/refraktornim iNHL-om, uključujući FL, u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom kontrolisanom ispitivanju faze III (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Ukupno je randomizovano 358 pacijenata koji su imali najmanje 18 godina sa histološki potvrđenim limfomom marginalne zone (MZL) ili folikularnim limfomom 1, 2. ili 3. 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, imunskom terapijom ili hemioimunskom terapijom.

Lenalidomid je primenjivan oralno u dozi od 20 mg jednom dnevno tokom prvih 21 dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, tokom 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m² primenjivana svakih nedelju dana u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dan svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Svi proračuni doza rituksimaba zasnivali su se na telesnoj površini pacijenta (engl. *body surface area* BSA) i stvarnoj telesnoj masi 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 rituksimaba i placeba kod ispitanika sa relapsnim/refraktornim FL stepena 1, 2 ili 3a ili MZL. Određivanje efikasnosti zasnivalo se na PFS-u kao primarnom parametru praćenja, kako je procenio IRC koristeći kriterijume Međunarodne radne grupe (IWG) iz 2007. godine, ali bez pozitronske emisije tomografije (engl. *positron emission tomography*, PET).

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

Rezultati za ukupnu populaciju uključujući folikularni limfom i limfom marginalne zone, pokazali su da pri medijani praćenja od 28,3 meseca ispitivanje ispunilo svoj primarni parametar praćenja PFS kao primarnu parametar praćenja ishoda sa odnosom rizika (HR) (95%-tni 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 pravila cenzurisanja)		
Medijana PFS ^a (95% CI) (meseci)	39,4 (25,1; NP)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-vrednost	< 0,0001 ^c	
Objektivni odgovor^d (CR+PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 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; NP)	15,5 (11,2; 25,0)
Ukupno preživljavanje^{d,e} (OS)		
stopa OS rate u 2. godini %	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77) (68,9; 83,3)

HR [95% CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Praćenje		
Medijana trajanja praćenja (meseći) (min, maks)	67,81 (0,5, 89,3)	65,72 (0,6, 90,09)

^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-rank testa

^d Sekundarne i istraživačke mere ishoda nisu α -kontrolisane

^e Sa medijanom praćenja od 66,14 meseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u grupi R² i 38 smrtna slučaja u kontrolnoj grupi

^f Tačan interval pouzdanosti za binomnu raspodelu.

Folikularni limfom za pacijente refraktorne na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

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

Tokom perioda indukcijskog lečenja, pacijenti su primali lenalidomid u dozi od 20 mg od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka ili napredovanja bolesti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m² 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. Svi proračuni doza rituksimaba zasnivali su se na telesnoj površini pacijenta i na stvarnoj telesnoj masi pacijenta.

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

Tabela 15: Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti (period indukcijskog lečenja) - studija CC-5013-NHL-008

	Svi ispitanici			Ispitanici s 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 ispitanika sa odgovorom	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69

% ispitanika sa DoR-om ^b ≥ 6 meseci (95% CI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% ispitanika sa DoR-om ^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 indukcijskog lečenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).

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

^c Statistički podaci dobijeni su *Kaplan-Meier*-ovom metodom. 95% CI zasniva se na *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 obavezu podnošenja rezultata studija sa lenalidomidom u terapiji tumora zrelih B ćelija kod svih podgrupa pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

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

Istovremena primena sa punomasnim i visokokaloričnim obrocima kod zdravih ispitanika smanjuje stepen 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 i mijelodisplastičnim sindromom.

Distribucija

In vitro uslovima vezivanje (¹⁴C)-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 doze od 25 mg/dan, a lek se ne može detektovati u spermi zdravih ispitanika 3 dana nakon prestanka uzimanja leka (videti odeljak 4.4).

Biotransformacija i eliminacija

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

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

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

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

Lenalidomid se slabo metaboliše jer se 82% doze izlučuje nepromenjeno urinom.

Hidroksilenalidomid i Nacetil-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 limfomom mantl ćelija.

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena klinička ispitivanja koja bi procenila farmakokinetiku lenalidomida kod starijih pacijenata. Analize populacione farmakokinetike uključivale su pacijente starosne dobi u rasponu od 39 do 85 godina i ukazuju da starosna dob ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu bubrežnu funkciju, treba voditi računa o izboru doze i sa oprezom 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. Vrednost PIK se povećala približno 2,5, 4 i 5 puta kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega i poslednjim stadijumom bubrežne bolesti u poređenju sa grupom u kojoj su bili ispitanici sa normalnom funkcijom bubrega i ispitanici sa blagim oštećenjem 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 hemodijalize. Preporučeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega je opisano u odeljku 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

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

Drugi intrinzički faktori

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon oralne primene su bile >2000 mg/kg/dnevno kod glodara. Ponovljena oralna primena doza od 75, 150, 300 mg/kg/dnevno kod pacova u trajanju do 26 nedelja izazvala je reverzibilnog povećanja mineralizacije pijelona bubrega pri primeni sve 3 doze, pre svega kod ženki. Smatra se da je najveća doza bez štetnog efekta (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) manja od 75 mg/kg/dnevno i približno je 25 puta veća od dnevne doze izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti 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, limfocitima 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 je uočena pri dozi od 20 mg/kg/dnevno. Iako su ovi efekti primećeni pri dozama koje imaju maternalnu toksičnost, mogu se pripisati direktnom efektu. Takođe su uočene promene na mekom tkivu i skeletu fetusa pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

Laktoza

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Magnezijum-stearat

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsula, tvrda

Omotač kapsule No. 2

Sastav kape kapsule:

FD&C Blue #1 (E133)

Gvožđe- (III)-oksid, žuti (E172)

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Sastav tela kapsule:

Želatin

Gvožđe- (III)-oksid, crveni (E172)

Titan-dioksid (E171)

Mastilo za štampu *

Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsula, tvrda

Omotač kapsule No. 0

Sastav kape kapsule

Gvožđe- (III)-oksid, žuti (E172)

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Sastav tela kapsule:

Želatin,

Gvožđe- (III)-oksid, crni

Titan dioksid (E171)

Mastilo za štampu *

Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsula, tvrda

Omotač kapsule No. 2

Sastav kape kapsule:

Gvožđe- (III)-oksid crveni (E172)

Gvožđe- (III)-oksid, žuti (E172)

Titan-dioksid (E171)

Želatin

Sastav tela kapsule

Želatin

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe- (III)-oksid, crni (E172)

Mastilo za štampu *

Lenalidomid Corapharm, 25 mg, kapsula, tvrda

Omotač kapsule No. 0

Sastav kape i tela kapsule

Titan-dioksid (E171)

Želatin

*Mastilo za štampu

Šelak

Propilenglikol (E1520)

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Kalijum-hidroksid (E525)

Amonijak, koncentrovani rastvor (E527)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid (PVC)/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE)/aluminijски blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.

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

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

Kapsule se ne smeju otvarati ni drobiti. Ukoliko prašak lenalidomida dođe u kontakt sa kožom, kožu treba odmah temeljno oprati vodom i sapunom. Ukoliko lenalidomid dođe u kontakt sa sluzokožom, one se moraju temeljno isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i negovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se sprečilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vreću koja se može nepropusno zatvoriti, i odložiti u skladu sa nacionalnim pratećim propisima. Nakon toga ruke treba temeljno oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smeju da rukuju blisterima ili kapsulama (videti odeljak 4.4).

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

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O.
Filipa Kljajića 37, Sombor

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Lenalidomid Corapharm, 5 mg, kapsula, tvrda: 000461481 2023

Lenalidomid Corapharm, 10 mg, kapsula, tvrda: 000461482 2023

Lenalidomid Corapharm, 15 mg, kapsula, tvrda: 000461487 2023

Lenalidomid Corapharm, 25 mg, kapsula, tvrda: 000461489 2023

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

Datum prve dozvole: 28.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

August, 2025.