SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

RIVELIME® , 2,5 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME® , 5 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME® , 7,5 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME® , 10 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME® , 15 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME® , 25 mg, kapsule, tvrde

INN: lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 2,5 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 20 mg laktoze, bezvodne.

RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 40 mg laktoze, bezvodne.

RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 7,5 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 60 mg laktoze, bezvodne.

RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 10 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 80 mg laktoze, bezvodne.

RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 15 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 120 mg laktoze, bezvodne.

RIVELIME, 25 mg, kapsule, tvrde
Jedna kapsula, tvrda sadrži 25 mg lenalidomida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna kapsula, tvrda sadrži 200 mg laktoze, bezvodne

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrde želatinske kapsule veličine 4, dužine 14,4 mm sa neprovidnom plavo-zelenom kapom i neprovidnim belim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „2.5 mg“, napunjene belim ili skoro belim praškom.

RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule veličine 2, dužine 17,8 mm sa neprovidnom belom kapom i neprovidnim belim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „5 mg“, napunjene belim ili skoro belim praškom.

RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule veličine 2, dužine 17,8 mm sa neprovidnom bledožutom kapom i neprovidnim belim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „7.5 mg“, napunjene belim ili skoro belim praškom.

RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule veličine 0, dužine 21,4 mm sa neprovidnom plavo-zelenom kapom i neprovidnim bledožutim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „10 mg“, napunjene belim ili skoro belim praškom.

RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule veličine 0, dužine 21,4 mm sa neprovidnom bledoplavom kapom i neprovidnim belim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „15 mg“, napunjene belim ili skoro belim praškom.

RIVELIME, 25 mg kapsule, tvrde
Tvrde želatinske kapsule veličine 0, dužine 21,4 mm sa neprovidnom belom kapom i neprovidnim belim telom na kojem je crnim mastilom odštampana oznaka „25 mg “, napunjene belim ili skoro belim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Multipli mijelom
Lek RIVELIME je kao monoterapija indikovan za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih ćelija.

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

Lek RIVELIME u kombinaciji sa deksametazonom je indikovan za terapiju multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

Mijelodisplastični sindromi
Lek RIVELIME kao monoterapija je indikovan za terapiju odraslih pacijenata sa anemijom zavisnom od transfuzije krvi zbog mijelodisplastičnih sindroma malog ili srednjeg-1 rizika, povezanih sa izolovanom citogenetskom anomalijom delecijom 5q , kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neadekvatne.

Folikularni limfom
Lek RIVELIME u kombinaciji sa rituksimabom (anti-CD20 antitelo) indikovan je za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno lečenim folikularnim limfomom (Stepen 1 - 3a).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom RIVELIME treba da bude pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju kancera.

Za sve indikacije opisane u nastavku:
- Doziranje se prilagođava na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza (videti odeljak 4.4).
- Prilagođavanje doze, tokom terapije ili ponovnog započinjanja terapije se preporučuje za terapiju trombocitopenije 3 ili 4 stepena, neutropenije ili druge toksičnosti 3 ili 4 stepena za koje je procenjeno da su povezane sa lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, treba razomotriti 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 ukoliko je apsolutni broj neutrofila ((engl. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) < 1,0 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 50 x 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 oralno jednom dnevno i to 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
1. nivo doze	20 mg	20 mg
2. nivo doze	15 mg	12 mg
3. nivo doze	10 mg	8 mg
4. nivo doze	5 mg	4 mg
5. nivo doze	2,5 mg	Nije primenljivo

[a] Smanjivanje doze može se sprovoditi za svaki lek posebno.

- *Trombocitopenija*

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

[a] Ako se toksičnosti koja ograničavaju dozu (engl. *dose limiting toxicity*, DLT) pojavi nakon 15. dana ciklusa, doziranje lenalidomida treba privremeno prekinuti najmanje do kraja tog 28-dnevnog ciklusa.

- *Apsolutni broj neutrofila (ANC) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Prvo se smanji na < 0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati se na ≥1 x 10^9/l, kada je neutropenija jedina zabeležena toksičnost	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/l kada su pored neutropenije zabeležene i druge dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom - nivo1 jednom dnevno
Svaki sledeći put se smanji ispod <0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze

[a] Prema odluci lekara, ukoliko 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 primenom narednog višeg nivoa doze (sve do početne doze) nakon poboljšanja funkcije koštane srži (bez hematološke toksičnosti u najmanje 2 uzastopna ciklusa: ANC ≥ 1,5 x 10^9/l sa brojem trombocita ≥ 100 x 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 se započeti ako je ANC < 1,0 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/l.

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib se primenjuje supkutanom injekcijom (1,3 mg/m^2 površine tela) 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 primenjuju u kombinaciji 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 progresije bolesti
Nastaviti sa primenom lenalidomida u dozi od 25 mg oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponovljenim 28-dnevnim ciklusima u kombinaciji sa deksametazonom. Terapiju treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid[a]
Početna doza	25 mg
1. nivo doze	20 mg
2. nivo doze	15 mg
3. nivo doze	10 mg
4. nivo doze	5 mg
5. nivo doze	2,5 mg

[a] Smanjivanje doze za sve lekove može se sprovoditi nezavisno.

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Smanji se na <30 x 10^9/l Vrati se na ≥50 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno
Svaki sledeći put padne ispod 30 x 10^9/l Vrati se na ≥50 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Prvi put padne na <0,5 x 10^9/l	Prekinuti lečenje lenalidomidom

Vrati se na ≥1 x 10^9/l kada je neutropenija jedina zabeležena toksičnost	Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/l kada su pored neutropenije zabeležene i druge dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1 nivoa doze jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji ispod <0,5 x 10^9/l Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno.

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

- 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 ANC < 1,5 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/l.

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

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

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put padne na <25 x 10^9/l Vrati se na ≥25 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom i melfalanom primenom 1. nivoa doze
Svaki sledeći put padne ispod 30 x 10^9/l Vrati se na ≥30 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze) jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Prvi put padne na <0,5 x 10^9/l Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l kada je neutropenija jedina zabeležena toksičnost	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l kada su pored neutropenije zabeležene i druge dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno
Svaki sledeći put padne ispod 0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

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

- Terapija održavanja 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 transplantacije autolognih matičnih ćelija (ASCT) kod pacijenata bez dokaza o progresiji bolesti. Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je ANC <1,0 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/l.

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno, jednom dnevno u kontinuitetu (od 1. do 28. dana 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, ako je pacijent dobro podnosi.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Početna doza (10 mg)	U slučaju povećanja doze (15 mg)[a]
1. nivo doze	5 mg	10 mg
2. nivo doze	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	5 mg
3. nivo doze	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 dobro podnosi.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Padne na <30 x 10^9/l Vrati se na ≥30 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno
Svaki sledeći put padne ispod 30 x 10^9/l Vrati se na ≥30 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Smanji se na<0,5 x 10^9/l Vrati na ≥0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom dozom – nivo 1 jednom dnevno
Svaki sledeći put smanji se ispod <0,5 x 10^9/l Vrati na ≥0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno

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

Multipli mijelom nakon najmanje jedne prethodne terapije
Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ako je ANC < 1,0 x 10^9/l, i/ili broj trombocita < 75 x 10^9 /l ili je, zavisno od infiltracije plazma ćelija u koštanoj srži, broj trombocita < 30 x 10^9/l.

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju. Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno, jednom dnevno, od 1. do 4. dana, od 9. do 12. dana i od 17. do 20. dana tokom svakog 28-dnevnog ciklusa tokom prva 4 ciklusa terapije a 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
1. nivo doze	15 mg
2. nivo doze	10 mg
3. nivo doze	5 mg

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Prvi put padne na <30 x 10^9/l Vrati se na ≥30 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno
Svaki sledeći put padne ispod 30 x 10^9/l Vrati se na ≥30 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze) jednom dnevno. Ne primenjivati doze manje od 5 mg jednom dnevno.

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Prvi put padne na <0,5 x 10^9/l Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l kada je neutropenija jedina zabeležena toksičnost	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom početnom dozom jednom dnevno
Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l kada su pored neutropenije zabeležene i druge dozno-zavisne hematološke toksičnosti	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze, jednom dnevno
Svaki sledeći put padne na <0,5 x 10^9/l Vrati se na ≥0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (1, 2. ili 3. nivo doze) 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.

<u>*Mijelodisplastični sindromi (MDS)*</u>

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je ANC < 0,5 x 10^9/l i/ili broj trombocita <25 x 10^9/l.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 10 mg oralno, jednom dnevno od 1-21. 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
1. nivo doze	5 mg jednom dnevno od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa
2. nivo doze	2,5 mg jednom dnevno od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa
3. nivo doze	2,5 mg svakog drugog dana od 1-28. dana, tokom 28-dnevnog ciklusa

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Padne na <25 x 10^9/l Vrati se na ≥25 x 10^9/l - <50 x 10^9/l najmanje dva puta tokom ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita vrati	Prekinuti terapiju lenalidomidom Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (1. ili 2. ili 3. nivo doze)

Kada broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
na ≥ 50 x 10^9/l u bilo kom trenutku	

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja
Padne na <0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom
Vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (d1. ili 2. ili 3. nivo doze)

Prekid terapije lenalidomidom

Kod pacijenata bez bar minimalnog eritroidnog odgovora unutar 4 meseca od započinjanja terapije, što se pokazuje kroz smanjenje potrebe za transfuzijom od bar 50% ili ukoliko pacijent ne prima transfuziju, povećanjem hemoglobina od 1 g/dl, treba obustaviti lečenje lenalidomidom.

Folikularni limfom (FL)

Terapija lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je ANC <1 x 10^9/l, i/ili broj trombocita bude <50 x 10^9/l, osim ukoliko je to zbog sekundarne infiltracije limfoma u koštanu srž.

Preporučena doza

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

- *Koraci u smanjivanju doze*

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

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

- *Trombocitopenija*

Kada se broj trombocita	Preporučeni tok lečenja
Padne na <50 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovoditi kontrolu kompletne krvne slike (engl. *Complete Blood Count* – CBC) najmanje svakih 7 dana
Vrati se na ≥50 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (1. nivo doze)
Svaki sledeći put padne na 50 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovoditi kontrolu CBC najmanje svakih 7 dana
Vrati se na ≥50 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (2 . ili 3. nivo doze). Ne primenjivati doze manje od 3. nivoa doze).

- *Apsolutni broj neutrofila (*ANC*) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok lečenja[a]
Padne na <1,0 x 10^9/l najmanje 7 dana ili padne na <1,0 x 10^9/l uz povišenu telesnu temperaturu (≥38,5°C) ili padne na <0,5 x 10^9/l	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovoditi kontrolu kompletne krvne slike (CBC) najmanje svakih 7 dana
Vrati se na ≥1,0 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom sledećeg nižeg nivoa doze (1 nivo doze)
Svaki sledeći put padne na 1,0 x 10^9/l tokom	Prekinuti terapiju lenalidomidom i sprovoditi

najmanje 7 dana ili se smanji na <1,0 x 10^9/l uz povišenu telesnu temperaturu (≥38,5°C) ili se smanji na <0,5 x 10^9/l	kontrolu kompletne krvne slike (CBC) najmanje svakih 7 dana
Vrati se na ≥1,0 x 10^9/l	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (2. ili 3. nivo doze). Ne primenjivati doze manje od 3. nivoa doze

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

Folikularni limfom (FL)

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

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

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

Hospitalizacija pacijenta će zavisiti od procene lekara.

Kod pacijenata sa klinički manifestnim TLS-om stepena 2 do 4, primenu lenalidomida treba prekinuti i jednom nedeljno sprovoditi biohemijsko laboratorijske analize krvi ili prema kliničkoj indikaciji. Potrebno je primeniti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko praćenje u skladu sa lokalnim standardima nege, sve dok se ne koriguje odstupanje vrednosti elektrolita.

Terapija rasburikazom i hospitalizacija će zavisiti od procene lekara. Kada se TLS smanji do stepena 0, nastaviti s primenom narednog nižeg nivoa doze lenalidomida prema proceni lekara (videti odeljak 4.4).

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

Prema odluci lekara, pacijenti sa stepenom 1 ili 2 reakcije razbuktavanja tumora (eng. *tumour flare reaction*, TFR) mogu nastaviti sa primenom lenalidomida bez prekida ili promene doze. Prema odluci lekara može se primeniti terapija nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), kortikosteroidima u ograničenom trajanju i/ili opioidnim analgeticima. Kod pacijenata sa reakcijom razbuktavanja tumora stepena 3 ili 4, potrebno je privremeno prekinuti lečenje lenalidomidom i započeti terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, kortikosteroidima i/ili opioidnim analgeticima. Kada se TFR vrati na ≤ stepena 1, može se nastaviti terapija lenalidomidom na istom nivou doze 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 lenalidomidom, 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 ≤2. stepen.

Privremeni ili trajan prekid terapije lenalidomidom trebalo bi razmotriti u slučaju osipa na koži stepena 2 ili 3. Primena lenalidomida se mora obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stepena, eksfolijativnog 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). Terapija lenalidomidom se mora obustaviti i ne sme se nastaviti nakon povlačenja ovih reakcija.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija

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

- Stariji pacijenti

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci 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 (videti odeljak 5.1).

Budući da je kod starijih pacijenata veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, trebalo bi pažljivo izabrati dozu i bilo bi poželjno pratiti funkciju bubrega.

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju
Pacijente sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji imaju 75 godina ili starije 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 se leče lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim 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 novodijagnostikovanim 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 3 i 4. stepena 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 kod starijih pacijenata.

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

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

- *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

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

Nije potrebno prilagođavati doze u slučaju 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 dijaliza).

Multipli mijelom

Funkcija bubrega (CL_{cr})	**Prilagođavanje doze**
Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Teško oštećenje funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svakog drugog dana
Terminalni stadijum bolesti bubrega (ESRD) ($CL_{cr} < 30$ ml/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dan dijalize, dozu treba primeniti nakon dijalize.

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

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

Mijelodisplastični sindromi

Funkcija bubrega (CL_{cr})	**Prilagođavanje doze**	
Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq CL_{cr} < 50$ ml/min)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	1. nivo doze	2,5 mg jednom dnevno[a] (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	2. nivo doze	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 ($CL_{cr} < 30$ ml/min, nije potrebna dijaliza)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno[a] (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	1. nivo doze	2,5 mg svakog drugog dana[a] (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	2. nivo doze	2,5 mg dva puta nedeljno[a] (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Terminalni stadijum bolesti bubrega (ESRD) ($CL_{cr} < 30$ ml/min, potrebna dijaliza) Na dane dijalize, dozu primeniti nakon dijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno[a] (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	1. nivo doze	2,5 mg svakog drugog dana[a] (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
	2. nivo doze	2,5 mg dva puta nedeljno[a] (od 1. do 28. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)

* Koraci za preporučeno prilagođavanje doze tokom terapije i ponovno započinjanje terapije zbog zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije 3 ili 4 stepena ili druge toksičnosti 3 ili 4 stepena za koje se proceni da su povezane sa lenalidomidom, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Folikularni limfom

Funkcija bubrega (CL_{cr})	**Prilagođavanje doze** (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
Umereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq CL_{cr} < 60$ ml/min)	10 mg jednom dnevno[1,2]
Teško oštećenje funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30$ ml/min, nije potrebna dijaliza)	5 mg jednom dnevno
Terminalni stadijum bolesti bubrega (ESRD)	5 mg jednom dnevno. Na dan dijalize, dozu treba

Funkcija bubrega (CL_{cr})	**Prilagođavanje doze** (od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju)
(CL_{cr}<30 ml/min, potrebna je dijaliza)	primeniti nakon dijalize.

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ukoliko pacijent podnosi terapiju.
[2] Za pacijente sa početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze zbog zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije 3 ili 4 stepena ili druge toksičnosti 3 ili 4 stepena za koju se proceni da je povezana sa lenalidomidom, 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 individualnom podnošenju 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 primena.
Lek Rivelime tvrde 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
- Primena kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko ispunjavaju sve uslove navedene u Programu prevencije trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lenalidomid propisuje 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 opisanim kod talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeni efekat lenalidomida kod ljudi.

Svi pacijenti moraju da ispunjavaju uslove navedene u Programu prevencije trudnoće, osim ukoliko postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nema reproduktivnu sposobnost.

Kriterijumi za žene koje nemaju reproduktivnu sposobnost
Smatra se da pacijentkinja ili partnerka muškog pacijenta ima reproduktivnu sposobnost, osim ukoliko ispunjava bar jedan od navedenih kriterijuma:
- Starost ≥50 godina i prirodna amenoreja ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije kancera ili tokom dojenja ne isključuje reproduktivnu sposobnost).
- Prevremena insuficijencija jajnika koju je potvrdio specijalista ginekologije.
- Prethodna bilateralna salpingo-ooforektomija ili histerektomija.
- XY genotip, *Tarner*-ov sindrom, ageneza uterusa.

Savetovanje

Lenalidomid je kontraindikovan 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 dobu 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 ukoliko 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 upotrebom lenalidomida.

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

- Razumeju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u seksualne 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 ukoliko njihova partnerka zatrudni u toku njihovog lečenja lekom Rivelime ili ubrzo nakon prestanka uzimanja leka Rivelime, kao i da se preporučuje da se partnerka obrati lekaru specijalisti za teratologiju ili lekaru sa iskustvom u oblasti teratologije radi 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 da kod pacijentkinje postoji odgovarajući nivo razumevanja.
- Da je pacijentkinja razumela prethodno navedene uslove.

<u>Kontracepcija</u>

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste bar jedan efikasan metod kontracepcije najmanje 4 nedelje pre započinjanja terapije, tokom terapije i tokom najmanje 4 nedelje nakon završetka terapije lenalidomidom, čak i u slučajevima prekida lečenja, osim ukoliko 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
- Seksualni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija mora biti potvrđena dvema negativnim analizama sperme
- Pilule 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 uzimaju monoterapiju lenalidomidom, ne preporučuju se kombinovane pilule 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 iregularnim vaginalnim krvarenjem. Potrebno je razmotriti profilaktičku primenu antibiotika, posebno kod pacijentkinja sa neutropenijom.

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

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

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

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

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

Pacijenti ne smeju da doniraju krv, semenu tečnost ili spermu tokom terapije lenalidomidom (uključujući period privremenog prekida terapije) ili tokom najmanje 7 dana nakon prekida terapije lenalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i negovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice i 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 započinjanja terapije i dati smernice o potrebi za testiranjem na trudnoću.
Lekar koji propisuje lek mora informisati pacijenta 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 ekvivalentni dokument odobren u dogovoru sa nadležnim nacionalnim regulatornim telom.
U saradnji sa nacionalnim regulatornim telom uveden je nacionalno kontrolisan sistem distribucije koji uključuje upotrebu kartica za pacijente i/ili drugog ekvivalentnog dokumenta za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja leka i prikupljanje informacija koje se odnose na indikaciju u cilju praćenja upotrebe leka izvan odobrenih indikacija (engl. *off-label)* unutar nacionalne teritorije. Idealno bi bilo da test za utvrđivanje trudnoće, propisivanje recepta i izdavanje leka budu istog dana. Izdavanje lenalidomida ženama koje mogu da rađaju trebalo bi 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 režimima doziranja za odobrene indikacije (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima lek se propisuje za najviše 12 nedelja terapije.

Druga posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infarkt miokarda
Kod pacijenata koji su uzimali 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 sveli na minimum 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 tromboze dubokih vena i plućne embolije). Rizik od venske tromboembolije primećen je u manjoj meri pri primeni lenalidomida u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom.

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

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

Ukoliko se kod pacijenta jave bilo koji tromboembolijski događaj, terapija se mora prekinuti i započeti sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Kada se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i zbrinu komplikacije tromboembolijskog događaja, terapija lenalidomidom se može 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 proceniti pacijente kako bi se utvrdilo prisustvo znakova i simptoma postojećih kardiopulmonalnih bolesti.

Neutropenija i trombocitopenija
Glavni toksični efekti koji ograničavaju dozu lenalidomida uključuju neutropeniju i trombocitopeniju. Laboratorijska analiza kompletne krvne slike, uključujući leukocitnu formulu, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit treba da se odrede na početku lečenja, svake nedelje tokom prvih 8 nedelja terapije lenalidomidom, a zatim mesečno zbog moguće pojave citopenija. Kod folikularnog limfoma, kontrolu treba sprovoditi jednom nedeljno tokom prve 3 nedelje ciklusa 1 (28 dana), svake 2 nedelje tokom ciklusa 2 do 4, a zatim na početku svakog ciklusa. Može biti potreban privremeni prekid terapije i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

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

Pacijentima savetovati da odmah prijave febrilne epizode.

Pacijentima i lekarima se savetuje da prate simptome i znake krvarenja, ukuljučujući 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 studije CALGB 100104 uključuju događaje prijavljene nakon upotrebe 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 neželjene reakcije su bile samo iz perioda terapije održavanja.

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

Trombocitopenija 3 ili 4 stepena je primećena sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u odnosu na grupe na terapiji održavanja placebom 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 započinjanja 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 kombinacji sa bortezomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stepena primećena je s manjom učestalošću u grupi koja je uzimala 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. Četvrti stepen febrilne neutropenije je prijavljen sa sličnom učestalošću kod RVd grupe i Rd grupe (0,0% prema 0,4%). Pacijentima treba savetovati da odmah prijave epizode febrilnosti; može biti potrebno prekinuti terapiju i/ili smanjiti dozu (videti odeljak 4.2).

Trombocitopenija 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 stepena 4 primećena je u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom 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 stepena 4 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 stepena 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).

- Mutipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom i najmanje jednom predhodnom terapijom je povezana sa većom incidencom neutropenije 4 stepena (5,1% kod pacijenata koji su bili na 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).

- Folikularni limfom

Kombinacija 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 terapije.

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno sličan talidomidu, za koji se zna da izaziva ozbiljnu perifernu neuropatiju.
Tokom primene lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom ili melfalanom i prednizonom ili lenalidomida kao monoterapije ili tokom dugoročne primene lenalidomida za lečenje novodijagnostifikovanog multiplog mijeloma, nije primećeno pogoršanje periferne neuropatije.

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 smrtne slučajeve (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.

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljiv nadzor i procena TFR-a. Reakcija razbuktavanja tumora može da oponaša napredovanje bolesti. Kod pacijenat koji su imali TFR 1. ili 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 pojave sindroma lize tumora. Pored sprovođenja odgovarajućih biohemisjkih laboratorijskih analiza jednom nedeljno tokom prvog ciklusa ili duže, kao što je klinički indikovano, pacijenti treba da budu dobro hidrirani i da primaju profilaktičku terapiju za sindrom lize tumora (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Opterećenje tumorskom masom

Pacijente sa velikim oterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.8) uključujući znake reakcije razbuktavanja tumora (TFR). Za prilagođavanje doze kod TFR, videti odeljak 4.2.
Veliko opterećenje tumorskom masom definisano je kao najmanje jedna lezija sa ≥5 cm u prečniku ili 3 lezije ≥3 cm.

Alergijske reakcije i ozbiljne reakcije na koži

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

Drugi primarni maligniteti
U kliničkim ispitivanjima je primećeno povećanje pojave drugih primarnih malignih oboljenja (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).

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

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

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

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

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

Stopa incidence hematoloških malignih bolesti, pre svega AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uključujući *Hočkin*-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 promenljive, 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 u AML kod pacijenata sa izolovanom Del (5q) abnormalnošću bila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa Del (5q) i jednom dodatnom citogenetskom abnormalnošću.

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

- TP53 status

TP53 mutacija je prisutna kod 20 do 25% pacijenata sa MDS Del 5q malog rizika i povezana je sa povećanim 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% referentne vrednosti intenzivnog bojenja jedra upotrebom imunohistohemijske procene p53 proteina kao zamene za mutacijski status TP53), i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 (p=0,0038) (videti odeljak 4.8).

Drugi primarni maligniteti kod folikularnog limfoma

U relapsnoj/refraktornoj studiji indolentnog ne-Hodgkinovog limfoma (engl. *Indolent Non Hodgkin Lymphoma*, iNHL) koja je uključivala pacijente sa folikularnim limfomom, nije primećen povećani rizik od SPM-a u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab, u poređenju sa grupom koja je primala placebo/rituksimab. Hematološki SPM AML-a dogodio se 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 vremena praćenja 30,59 meseci (raspon 0,6 do 50,9 meseci).

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

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

Poremećaji funkcije jetre

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

Često su prijavljeni 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 koncentracije 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 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 pažljivo 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 umanji ozbiljnost.

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

Neki od slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

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

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

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljeni su pri upotrebi lenalidomida. PML je bila zabeležena nekoliko meseci do nekoliko godina nakon terapije lenalidomidom. Ovi slučajevi su generalno bili zabeleženi kod pacijenata koji su istovremeno primali deksametazon, ili su predhodno lečeni nekom drugom imunosupresivnom hemioterapijom. Lekari treba da prate pacijente u redovnim intervalima i treba da razmotre PML u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihejvioralnim 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 humani polioma virus (eng. *human polyomavirus- John Cunningham virus* JCV) DNK lančanom reakcijom polimeraze (eng. *polimerase chain reaction*, PCR) ili biopsijom mozga sa testiranjem na JCV. Negativan PCR test na JCV ne isključuje PML. Dodatno praćenje i procenjivanje pacijenta mogu biti potrebni ukoliko se ne može postaviti alternativna dijagnoza.

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

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 da tolerišu

lenalidomid 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 uzimali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, naročito ukoliko se koristi u dužem vremenskom periodu. Preporučuje se redovno praćenje vida.

Pomoćne supstance
Lek RIVELIME 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''.

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% uz interval pouzdanosti CI (engl. *confidence interval*) od 90% [0,52%-28,2%]. Nije poznato da li će efekat biti drugačiji u kliničkoj primeni (veće doze lenalidomida i istovremena primena deksametazona). Zbog toga se savetuje praćenje koncentracije digoksina tokom terapije lenalidomidom.

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

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

Interakcije sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)
In vitro, lenalidomid je supstrat P-gp-a, ali nije inhibitor P-gp-a. Istovremena primena ponovljenih doza snažnog inhibitora P-gp-a hinidina (600 mg, dva puta dnevno) ili umerenog inhibitora/supstrata P-gp-a

temsirolimusa (25 mg), nema klinički značajan efekat na farmakokinetiku lenalidomida (25 mg). Istovremena primena lenalidomida (25 mg) 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 reproduktivni potencijal.

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 radi procene i savetovanja. Ukoliko dođe do trudnoće kod partnerke muškarca koji uzima lenalidomid, 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, za vreme prekida lečenja i nedelju dana nakon prestanka lečenja ukoliko je njihova partnerka trudna ili je reproduktivno sposobna a 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 kontraindikovan u periodu trudnoće (videti odeljak 4.3).

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

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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 se preporučuje oprez prilikom upravljanja 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 (≥5%) pri primeni terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placebom su bile:

- zapaljenje pluća-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 (≥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 primećena češće (≥ 5%) za lenalidomid u kombinaciji sa malom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bile se:

- 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%), nesanica (27,6%), osip (24,3%), smanjen apetit (23,1%), kašalj (22,7%), pireksija (21,4%) i mišićni spazmi (20,5%).

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

Ozbiljne neželjene reakcije primećene češće (≥ 5%) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je sledio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je sledio placebo (MPp+p), 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 placebom kontrolisane studije faze 3, 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
Ukupni 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 2, svih 148 pacijenata su bili na terapiji lenalidomidom. U studiji faze III, 69 pacijenata je bilo na terapiji lenalidomidom dozom od 5 mg, 69 pacijenata je bilo na terapiji lenalidomidom dozom 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%).

Folikularni limfom
Ukupni 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 1 procentualnog boda) 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 MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000), 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 za duže trajanje terapije u grupama koje su dobijale lenalidomid do progresije bolesti u poređenju sa grupama koje su dobijale placebo u pivotalnim studijama za multipli mijelom (videti odeljak 5.1).

Tabela 1. 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	Veoma često Pneumonija[◊,a] Infekcija gornjih disajnih puteva Neutropenijska infekcija Bronhitis[◊] Influenca[◊], Gastroenteritis[◊] Sinuzitis Nazofaringitis Rinitis Često Infekcija[◊], Infekcija urinarnog trakta[◊,]* Infekcija donjih disajnih puteva Infekcija pluća[◊]	Veoma često Pneumonija[◊,a] Neutropenijska infekcija Često Sepsa[◊,b] Bakterijemija Infekcija pluća[◊] Bakterijska infekcija donjih disajnih puteva Bronhitis[◊] Influenca[◊] Gastroenteritis[◊] Herpes zoster[◊] Infekcija[◊]
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Često Mijelodisplastični sindrom[◊,]*	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često Neutropenija[^,◊] Febrilna neutropenija[^,◊] Trombocitopenija [^,◊] Anemija Leukopenija[◊] Limfopenija	Veoma često Neutropenija[^,◊] Febrilna neutropenija[^,◊] Trombocitopenija[^,◊] Anemija Leukopenija[◊] Limfopenija Često Pancitopenija[◊]
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često Hipokalemija	Često Hipokalemija Dehidratacija

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često Parestezija Često Periferna neuropatija[c]	Često Glavobolja
Vaskularni poremećaji	Često Plućna embolija[◊,*]	Često Tromboza dubokih vena[^,◊,d]
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često Kašalj Često Dispneja[◊] Rinoreja	Često Dispneja[◊]
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često Dijareja Konstipacija Bol u abdomenu Mučnina Često Povraćanje Bol u gornjem abdomenu	Često Dijareja Povraćanje Mučnina
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često Izmenjeni rezultati ispitivanja funkcije jetre	Često Izmenjeni rezultati ispitivanja funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često Osip Suva koža	Često Osip Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često Mišićni spazmi Često Mijalgija Bol u mišićno-koštanom tkivu	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često Umor Astenija Pireksija	Često Umor Astenija

[◊] 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 funkcije 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 dobijale 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. do 4. stepena / učestalost**
Infekcije i infestacije	Veoma često Pneumonija◊,◊◊ Infekcije gornjih disajnih puteva◊ Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊ Nazofaringitis Faringitis Bronhitis◊ Rinitis Često Sepsa◊,◊◊, Infekcija pluća◊◊ Infekcija urinarnog trakta◊◊ Sinuzitis◊	Često Pneumonija◊,◊◊ Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊ Celulitis◊ Sepsa◊,◊◊ Infekcija pluća◊◊ Bronhitis◊ Infekcija respiratornog trakta◊◊ Infekcija urinarnog trakta◊◊ Enterokolitis
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Povremeno Karcinom bazalnih ćelija^,◊ Rak skvamoznih ćelija kože^,◊,*	Često Akutna mijeloidna leukemija◊ Mijelodisplastični sindrom◊ Karcinom skvamoznih ćelija kože^,◊,** Povremeno Akutna leukemija T-ćelija◊ Karcinom bazalnih ćelija^,◊ Sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često Neutropenija^,◊,◊◊ Trombocitopenija^,◊,◊◊ Anaemija◊ Hemoragijski poremećaj^ Leukopenija Limpfopenija Često Febrilna neutropenija^,◊ Pancitopenija◊ Povremeno Hemoliza Autoimuna hemolitička anemija Hemolitička anemija	Veoma često Neutropenija^,◊,◊◊ Trombocitopenija^,◊,◊◊ Anemija◊ Leukopenija Limfopenija Često Febrilna neutropenija^,◊ Pancitopenija◊ Hemolitička anemija Povremeno Hiperkoagulacija Koagulopatija

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno Preosetljivost^	
Endokrini poremećaji	Često Hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često Hipokalemija◊,◊◊ Hiperglikemija Hipoglikemija Hipokalcemija◊, Hiponatremija◊ Dehidratacija◊◊ Smanjen apetit◊◊ Smanjena telesna masa Često Hipomagnezijemija Hiperurikemija Hiperkalcemija+	Često Hipokalemija◊,◊◊ Hiperglikemija Hipokalcemija◊ Dijabetes melitus◊ Hipofosfatemija Hiponatremija◊ Hiperurikemija Giht Dehidratacija◊◊ Smanjen apetit◊◊ Smanjena telesna masa
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često Depresija Nesanica Povremeno Gubitak libida	Često Depresija Nesanica
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često Periferne neuropatije◊◊ Parestezija Vrtoglavica◊◊ Tremor Disgeuzija (poremećaj čula ukusa) Glavobolja Često Ataksija Poremećaj ravnoteže Sinkopa◊◊ Neuralgija Disestezija	Veoma često Periferne neuropatije◊◊ Često Cerebrovaskularni događaj◊ Vrtoglavica◊◊ Sinkopa◊◊ Neuralgija Povremeno Intrakranijalno krvarenje^ Tranzitorni ishemijski napad Cerebralna ishemija
Poremećaji oka	Veoma često Katarakte Zamućen vid Često Smanjena oštrina vida	Često Katarakta Povremeno Slepilo
Poremećaji uha i labirinta	Često Gluvoća (uključujući hipoakuziju-oslabljen sluh) Tinitus	

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Kardiološki poremećaji	Često Atrijalna fibrilacija◊,◊◊ Bradikardija Povremeno Aritmija Produženje QT intervala Atrijalno treperenje Ventrikularne ekstrasistole	Često Infarkt miokarda (uključujući akutni)^,◊ Atrijalna fibrilacija◊,◊◊ Kongestivna srčana insuficijencija◊ Tahikardija Insuficijencija srca◊,◊◊ Ishemija miokarda◊
Vaskularni poremećaji	Veoma često Venski tromboembolijski događaji^ prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija^,◊,◊◊ Hipotenzija◊◊ Često Hipertenzija Ekhimoza^	Veoma često Venski tromboembolijski događaji^, prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija^,◊,◊◊ Često Vaskulitis, Hipotenzija ◊◊ Hipertenzija Povremeno Ishemija Periferna ishemija Tromboza intrakranijalnog venskog sinusa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često Dispneja◊,◊◊ Epistaksa^ Kašalj Često Disfonija	Često Respiratorni distres◊ Dispneja◊,◊◊ Pleuralni bol◊◊ Hipoksija◊◊
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često Dijareja◊,◊◊ Konstipacija◊ Abdominalni bol◊◊ Mučnina Povraćanje◊◊ Dispepsija Suva usta Stomatitis Često Gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, krvarenje hemoroida, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje desni)^,◊◊ Disfagija Povremeno Kolitis Zapaljenje slepog creva	Često Gastrointestinalno krvarenje^,◊,◊◊ Opstrukcija tankog creva◊◊ Dijareja◊◊ Konstipacija◊ Abdominalni bol◊◊ Mučnina Povraćanje◊◊

Hepatobilijarni	Veoma često	Često

poremećaji	Povećanje vrednosti enzima alanin-aminotransferaze Povećanje vrednosti aspartat-aminotransferaze Često Hepatocelularno oštećenje◊◊ Poremećene vrednosti testova funkcije jetre◊ Hiperbilirubinemija Povremeno Insuficijencija jetre^	Holestaza◊ Hepatotoksičnost Hepatocelularno oštećenje◊◊ Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Poremećene vrednosti rezultata testova funkcije jetre◊ Povremeno Insuficijencija jetre^
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često Osipi◊◊ Pruritus Često Urtikarija Hiperhidroza Suva koža Hiperpigmentacija kože Ekcem Eritem Povremeno Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima◊◊ Promena boje kože Reakcije fotosenzitivnosti	Često Osipi◊◊ Povremeno Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima◊◊
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često 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◊ Često Oticanje zglobova	Često Mišićna slabost◊◊ Bol u kostima◊ Bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima◊,◊◊) Povremeno Oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često Renalna insuficijencija (uključujući akutnu insuficijenciju)◊, ◊◊ Često Hematurija^ Retencija urina Urinarna inkontinencija Povremeno Stečeni Fankonijev sindrom	Povremeno Renalna tubularna nekroza

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često Erektilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često Umor[◊,◊◊] Edem (uključujući periferni edem) Pireksija[◊,◊◊] Astenija Sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, mijalgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju i rigore) Često Bol u grudima[◊,◊◊] Letargija	Veoma često Umor[◊,◊◊] Često Periferni edem Pireksija[◊,◊◊] Astenija
Ispitivanja	Veoma često Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi Često Povećana vrednost C-reaktivnog proteina	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često Padovi Kontuzija^	

[◊◊] Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa NDMM, koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom.
^ Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija
[◊] Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata obolelih od multiplog mijeloma, lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom ili sa melafalanom i prednizonom.
+ Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije na lek
* Kancer skvamoznih ćelija kože prijavljen je u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa prethodno lečenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom
** Karcinom skvamoznih ćelija kože prijavljen je u kliničkim ispitivanjim kod pacijenata sa novodijagnostikovanim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnom grupom.

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija za monoterapiju
Sledeće tabele su izvedene na osnovu podataka sakupljenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi 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. i 4. stepena / učestalost**
Infekcije i infestacije	Veoma često Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije)[◊]	Veoma često Pneumonija[◊] Često Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije)[◊] Bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često Trombocitopenija[^,◊] Neutropenija[^,◊]	Veoma često Trombocitopenija[^,◊] Neutropenija[^,◊]

Klasa sistema organa / preporučeni termin	**Sve neželjene reakcije / učestalost**	**Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost**
	Anemija^,◊ Leukopenija	Anemija^,◊ Leukopenija Često Febrilna neutropenija ^,◊
Endokrini poremećaj	Veoma često Hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često Smanjen apetit Često Preopterećenje gvožđem Smanjena telesna masa	Često Hiperglikemija◊ Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		Često Promena raspoloženja◊,~
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često Vrtoglavica Glavobolja Često Parestezija	
Kardiološki poremećaji		Često Akutni infarkt miokarda^,◊ Atrijalna fibrilacija◊ Insuficijencija srca◊
Vaskularni poremećaji	Često Hipertenzija Hematom	Često Venski tromboembolijski događaji, prvenstveno tromboza dubokih vena i plućna embolija^,◊
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često Epistaksa^	
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često Dijareja◊ Bol u abdomenu (uključujući gornji deo abdomena) Mučnina Povraćanje Konstipacija Često Suva usta Dispepsija	Često Dijareja◊ Mučnina Zubobolja
Hepatobilijarni poremećaji	Često Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre	Često Izmenjeni rezultati testova funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često Osipi Suva koža Pruritus	Često Osipi Pruritus

Klasa sistema organa / preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često Mišićni spazam Bol u mišićno-koštanom tkivu (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	Veoma često Umor Periferni edem Sindrom oboljenja nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mijalgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju)	Često Pireksija
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 III 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 veća 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 ≥ 5% ispitanika koji su lečeni lenalidomidom i za koje je razlika između lenalidomida i placeba bar 2%
  - Svi neželjeni događaji 3 i 4stepena 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 ≥ 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

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija za kombinovanu terapiju Folikularnog limfoma (FL)

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

Tabela 4: 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. i 4. stepena / učestalost

Infekcije i infestacije	Veoma često Infekcije gornjih respiratornih puteva Često Pneumonija◊ Influenca Bronhitis Sinuzitis Infekcija urinarnog trakta	Često Pneumonija◊ Sepsa◊ Infekcija pluća Bronhitis Gastroenteritis Sinuzitis Infekcija urinarnog trakta Celulitis◊
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Veoma često Reakcija razbuktavanja tumora^ Često Karcinom skvamoznih ćelija kože◊,^,+	Često Karcinom bazalnih ćelija^,◊
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često Neutropenija^,◊ Anaemija◊ Trombocitopenija^ Leukopenija** Limfopenija***	Veoma često Neutropenija^,◊ Često Anaemija◊ Trombocitopenija^ Febrilna neutropenija◊ Pancitopenija Leukopenija** Limfopenija***
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često Smanjen apetit Hipokalemija Često Hipofosfatemija Dehidratacija	Često Dehidratacija Hiperkalcemija Hipokalemija Hipofosfatemija Hiperurikemija
Psihijatrijski poremećaji	Često Depresija Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često Glavobolja Vrtoglavica Često Periferna senzorna neuropatija Poremećaj čula ukusa	Često Sinkopa
Kardiološki poremećaji	Povremeno Aritmija◊	
Vaskularni poremećaji	Često Hipotenzija	Često Plućna embolija^,◊ Hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često Dispneja◊ Kašalj Često Orofaringealni bol Disfonija	Često Dispneja◊
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često Bol u abdomenu◊ Dijareja Konstipacija Mučnina Povraćanje Dispepsija Često Bol u gornjem abdomenu Stomatitis Suva usta	Često Bol u abdomenu◊ Dijareja Konstipacija Stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često Osip* Pruritus Često Suva koža Noćna znojenja Eritem	Često Osip* Pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često Grčevi u mišićima Bol u leđima Artralgija, Često Bol u ekstremitetima Mišićna slabost Mišićno-koštani bol Mijalgija Bol u vratu	Često Mišićna slabost Bol u vratu
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Često Akutno oštećenje funkcije
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često Pireksija Umor Astenija Periferni edem Često Malaksalost Jeza	Često Umor Astenija

Ispitivanja	Veoma često Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze Često 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:

- Neželjene reakcije u ispitivanju NHL-007 - sve neželjene reakcije koje su se pojavila tokom terapije s tim da je ≥ 5,0% ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost neželjenih dejstava bila je najmanje 2,0% veća (%) u grupi koja je primala lenalidomid u poređenju sa kontrolnim grupom (sigurnosna populacija)
- Neželjene reakcije 3 ili 4 stepena u ispitavanju NHL-007 - sve neželjene reakcije 3 ili 4 stepena koje su se pojavile tokom terapije, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u grupi koja je primala lenalidomid bila najmanje 1,0% veća u poređenju sa kontrolnom grupom (sigurnosna populacija)
- Ozbiljne neželjene reakcije u ispitivanju NHL-007 - sva ozbiljna neželjena dejstva koje su se pojavile tokom terapije, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo u grupi lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab bila najmanje 1,0% veća u poređenju sa kontrolnom grupom (sigurnosna populacija)

Ispitivanje faze III folikularnog limfoma sa jednom grupom:

- Neželjene reakcije u ispitivanju NHL-008 - sve neželjene reakcije koje su se pojavile tokom terapije kod ≥5,0% ispitanika
- Neželjene reakcije stepena 3/4 u ispitivanju NHL-008 – sve neželjene reakcije stepena 3/4 koja su se pojavile tokom terapije prijavljena su kod ≥1,0% ispitanika
- Ozbiljne neželjene reakcije u ispitivanju NHL-008 - sve ozbiljne neželjene reakcije koje su se pojavile tokom terapije prijavljene su kod ≥1,0% ispitanika

◊ Neželjeni događaji prijavljeni kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma
+ Odnosi 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 5. 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. i 4. stepena / učestalost**
Infekcije i infestacije	Nepoznato Virusne infekcije, uključujući reaktivacije herpes zoster i hepatitis B virusa	Nepoznato Virusne infekcije, uključujući reaktivacije herpes zoster i hepatitis B virusa
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Retko Sindrom lize tumora

Klasa sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. i 4. stepena / učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato Stečena hemofilija	
Poremećaji imunskog sistema	Retko Anafilaktička reakcija^ Nepoznato Odbacivanje transplantiranih organa	Retko Anafilaktička reakcija^
Endokrini poremećaji	Često Hipertireoidizam	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno Plućna hipertenzija	Retko Plućna hipertenzija Nepoznato Intersticijalni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji		Nepoznato Pankreatitis Gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog creva)^
Hepatobilijarni poremećaji	Nepoznato Akutna insuficijencija jetre^, Toksični hepatitis^ Citolitički hepatitis^ Holestatski hepatitis^ Mešoviti citolitički/holestatski hepatitis^	Nepoznato Akutna insuficijencija jetre^ Toksični hepatitis^
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Povremeno Angioedem Retko *Stevens-Johnson*-ov sindrom^ Toksična epidermalna nekroliza^ Nepoznato 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 ugrožavajuće urođene anomalije. Lenalidomid je u studijama sprovedenim na majmunima doveo do malformacija sličnih kao što su one opisane kod primene 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 placebom (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan neželjeni događaj nastao tokom terapije koji vodi do obustave terapije lenalidomidom je prijavljena kod 2,2% pacijenata u CALGB 100104 i 2,4% pacijenata u IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4 stepena je prijavljena sa sličnom učestalošću u grupi koja je primala terapiju održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupom koja je bila na terapiji održavanja placebom u obe studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u IFM 2005-02.

Terapija održavanja lenalidomidom nakon ASCT je povezana sa većom učestalošću trombocitopenije 3 i 4 stepena u poređenju sa terapijom održavanja placebom (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u IFM 2005-02.

- Novodijagnostikovani multipli 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

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa novodijagnostifikovanim multiplim mijelomom povezana je sa smanjenom učestalošću neutropenije stepena 4 (8,5% za Rd i Rd18, u poređenju sa MPT(15%)). Febrilna neutropenija 4. stepena opažena je retko (0,6% za Rd i Rd18 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 stepena 4 (1,7% za MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% za MPp+p).

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostifikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom učestalošću trombocitopenije 3 stepena 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 višom 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 stepena 4 (0,6% kod pacijenata koji su dobijali lenalidomid/deksametazon u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su dobijali placebo/deksametazon).

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

- Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromima

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

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

Lenalidomid u kombinaciji sa rituksimabom takođe je povezan sa većom incidencom trombocitopenije 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 (videti odeljak 4.5).
Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna istorija tromboze dubokih vena (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 (ekhimoza).

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži

Slučajevi alergijskih reakcija uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i teške reakcije na koži uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptopimima (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 HDM/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, koje uključuju kompleksnu citogenetiku i TP53 mutaciju su povezane sa progresijom u AML kod pacijenata zavisnih od transfuzija i koji imaju Del (5q) abnormalnost (videti odeljak 4.4). Procenjeni kumulativni dvogodišnji rizik od progresije u AML kod pacijenata sa izolovanom Del (5q) abnormalnošću bila je 13,8% u poređenju sa 17,3% kod pacijenata sa Del (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 IHC-p53, manja stopa progresije u AML je primećena kod pacijenata kod kojih je postignut odgovor u odnosu na nezavisnost od transfuzije (engl. *transfusion independence*, TI) (11,1%) nego kod onih kod kojih nije bilo odgovora (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 velikim MIPI u trenutku postavljanja dijagnoze ili sa velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija sa ≥ 7 cm u najdužem prečniku) na početku. U ispitivanju MCL-002, TLS je prijavljen kod po jednog pacijenta iz obe lečene grupe. U dodatnom ispitivanju MCL-001, TFR imalo je približno 10% ispitanika; svi prijavljeni slučajevi bili su stepena ozbiljnosti 1 ili 2 i za sve je procenjeno da su povezani sa lečenjem. Većina događaja nastala je tokom 1. ciklusa. U ispitivanju MCL-001 nisu prijavljeni slučajevi TLS (videti odeljak 4.4).

U ispitivanju 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 3. stepena 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. TLS 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 TFR ili TLS.

Gastrointestinalni poremećaji

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifično iskustvo u zbrinjavanju pacijenata kod kojih je došlo do predoziraja 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 su ograničavali dozu lenalidomida bili su uglavnom hematološki. U slučaju predoziranja savetuju se suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX04

Mehanizam dejstva
Lenalidomid se direktno vezuje za cereblon, komponentu kulin-ring RING E3 enzimskog kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 koji se veže na oštećeno mesto (engl. *Damage-binding protein*, DDB1) deoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (engl. *Cullin*, CUL4) i regulator kulina 1 (engl. *Regulator of cullins*, Roc1). U hematopoetskim ćelijama, lenalidomid vezivanjem za cereblon vezuje proteine supstrate *Aiolos* i *Ikaros* koji su limfocitni transkripcioni faktori, što dovodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, a rezultat su direktni citotoksični i imunomodulatorni efekti.

Specifično, lenalidomid inhibira proliferaciju i pojačava apoptozu određenih hematopoetskih tumorskih ćelija (uključujući tumorske plazma ćelije multiplog mijeloma, tumorske ćelije folikularnog limfoma i one sa delecijom hromozoma 5), pojačava imunutet posredovan T-ćelijama i NK ćelijama (engl. *Natural Killer* – NK, ćelije prirodne ubice) i povećava broj NK ćelija, T ćelija i NK T ćelija. Kod MDS sa del (5q), lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećanjem apoptoze ćelija sa delecijom (5q).

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

Mehanizam dejstva lenalidomida takođe uključuje i 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 III i faze 3b 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 procenjivana 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 randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, šta god se prvo dogodilo. Studija nije omogućila ishod ukupnog preživljavanja. Ukupno je randomizovano 460 pacijenata: 231 pacijent u grupu lenalidomida i 229 pacijenata u grupu placeba. Demografski podaci i 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 što studija nije više bila slepa, prateći prethodno planiranu privremenu analizu, do datuma preseka podataka 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 6.

Tabela 6: Sažeti prikaz ukupnih podataka efikasnosti

	Lenalidomid (N=231)	Placebo (N=229)
PFS prema proceni istraživača		
Medijana[a] vremena PFS, meseci (95% CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,7)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95% CI][c]; p-vrednost[d]	**0,61** (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2[e]		

	Lenalidomid (N=231)	Placebo (N=229)
Medijana[a] vremena 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 = 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 rizika kojim se upoređuju funkcije rizika 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 randomizovani 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). Lečenje je trajalo 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 614 pacijenata je bilo randomizovano: 307 pacijenata u grupi koja je primala lenalidomid i 307 pacijenata u placebo grupi.

Studija više nije bila slepa na preporuku komisije za praćenje podataka nakon prelaženja praga za prethodno planiranu privremenu analizu. 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 malignitete (SPM) (videti odeljak 4.4).

Rezultati PFS nakon što studija više nije bila slepa, nakon prethodno planirane privremene analize, do datuma preseka podataka 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

U ispitivanju SWOG S0777 procenjivao se dodatak bortezomiba osnovnom lenalidomidu i deksametazonu, kao početno lečenje, nakon čega je usledila kontinuirana primena Rd sve do progresije bolesti, kod pacijenata sa prethodno nelečenim multiplim mijelomom koji ili nisu bili prikladni za transplantaciju ili su bili prikladni, ali nisu planirani za skoru transplantaciju matičnih ćelija.

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

Primarni parametar praćenja ishoda efikasnosti u 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 između grupa.

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 studije, do preseka studije na dan 1. decembra 2016. godine, pri čemu je medijana ukupnog vremena preživaljavanja pacijenata bila 69,0 meseci, prezentovani su u tabeli 7. Korist u prilog RVd grupe primećeni su bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Tabela 7. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Početna terapija	
	RVd (3 -nedeljni ciklus × 8) (N = 263)	**Rd (4-nedeljni ciklus × 6) (N = 260)**
IRAC-ova procena PFS (meseci)		
Medijana[a] PFS vremena, 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] OS vremena, 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*; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenljivo; 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.
Datum preseka podataka: 01. decembra 2016. godine.

Ažurirani podaci koji se odnose na ukupno preživljavanje (OS), u trenutku preseka 01. maja 2018. godine (medijana vremena praćenja za preživele 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) kod 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, prednizonom 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 prema zemlji porekla.

Pacijenti u grupama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid u dozi od 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana ciklusa od 28 dana prema planu za njihovu grupu. Deksametazon u dozi od 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 niske molekularne mase, varfarin, heparin, malu dozu acetilsalicilne kiseline).
U ovoj studiji, primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je preživljavanje bez progresije bolesti ((engl. *progression-free survival*, PFS). U istraživanje je bilo uključeno ukupno 1623 pacijenta, 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 pacijenta pre ispitivanja povezane sa bolešću bili su dobro ujednačeni u sve 3 grupe. Sveukupno, ispitanici su imali uznapredovali stadijum bolesti: od ukupne populacije u ispitivanju 41% imao je ISS stadijum III, 9% imalo je tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina [CLcr] <30 ml/min). Medijana starosti u 3 grupe iznosila je 73 godine.

U Tabeli 8. prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljavanje (OS) zaključno sa datumom preseka 03.03.2014. godine, koji su dobijeni u obnovljenoj analizi u kojoj je medijana vremena praćenja za sve preživele ispitanike bila 45,5 meseci.

Tabela 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Rd (N=535)	**Rd18 (N=541)**	**MPT (N=547)**
PFS prema proceni ispitivača - (meseci)			
Medijana[a] trajanja PFS, 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 prema MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd prema Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 prema MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
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 prema MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd prema Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 prema MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljavanje (meseci)			
Medijana[a] vremena OS, meseci (95% CI)[b]	58,9 (56,0; NP)	56,7 (50,1; NP)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95% CI][c]; p-vrednost[d]			
Rd prema MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd prema Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 prema MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (meseci)			
Medijana[f] (min, max): svi pacijenti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijeloma[g] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Ukupan odgovor: CR, VGPR, ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora - (meseci)[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; HR = odnos rizika (engl. *hazard ratio)*; IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nezavisni komitet za stručnu procenu odgovora (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; P = prednizon; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; PR = parcijalni odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentovane progresivne bolesti;

Rd18 = Rd davan do 18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = vrlo dobar parcijalni odgovor (engl. *very good partial response)*;

[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 III (MM-015) kod 3 grupe pacijenata starih 65 godina ili starijih, kod kojih su vrednosti 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 ciklusia od 28 dana koji se ponavljaju; i lenalidomid u dozi od 10 mg na dan, oralno od 1. do 21. dana tokom ciklusa od 28 dana koji se ponavljaju) kao indukcione 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 u dozi od 10 mg oralno od 1. do 21. dana tokom ciklusia 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 bilo je randomizovano na MPp+p. Demografski podaci i karakteristike pacijenata povezane sa bolešću 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 9. prikazani su rezultati istraživanja u kojima su analizirani podaci za PFS, PFS2 i OS do datuma preseka prikupljanja podataka koji je bio u aprilu 2013. godine, pri čemu je medijana vremena praćenja za sve preživele ispitanike iznosila 62,4 meseca.

Tabela 9. 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 prema MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R prema MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p prema MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
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 prema MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R prema MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p prema MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Ukupno 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 prema MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R prema MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p prema MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Praćenje (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)
Odgovor se ne može proceniti (NP)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana[a] (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = *hazard ratio;* M = melfalan; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; p = placebo;
P = prednizon; PD = progresivna bolest (engl. *progressive disease*); PR = parcijalni odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest; VGPR = veoma dobar parcijalni odgovor

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

¤ PFS2 (eksploratorni ishod) definisan je za sve pacijente (engl. *intent to treat*, ITT) kao vreme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti svih randomizovanih pacijenata.

Dodatne pomoćne studije novodijagnostikovanog multiplog mijeloma

Jedna otvorena, randomizovana, multicentrična studija faze III (ECOG E4A03) sprovedena je kod 445 pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom; 222 pacijenta bila su randomizovana u grupu koja je primala lenalidomid/malu dozu deksametazona, a 223 pacijenta 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/malu dozu deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg/dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana i malu dozu deksametazona – 40 mg/dnevno 1, 8, 15. i 22. dana svakih 28 dana. U grupi lenalidomid/mala 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 post-hoc analizi u populaciji pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom, pri medijani praćenja od 72,3 nedelje, uočena je manja smrtnost od 6,8% (15/220) u grupi koja je primala

lenalidomid/malu 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/mala doza deksametazona pokazuje tendenciju pada.

Multipli mijelom posle najmanje jedne prethodne terapije
Efikasnost i bezbednost lenalidomida procenjivane su tokom dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije faze III (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 dozu od 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 uzimali su dozu od 40 mg deksametazona 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 bila su dopuštena prilagođavanja 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 pacijenta; 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 prosečnu starost od 63 godine, a odnos muškaraca i žena bio je uporediv. Procena opšteg telesnog stanja pacijenata u obe grupe prema ECOG skali bila je uporediva, kao i broj i vrste njihovih prethodnih terapija.

Na osnovu primarnog parametra praćenja efikasnosti, TTP (medijana praćenja 98,0 nedelja), prethodna planirana analiza obe studije je pokazala da je kombinacija len/deks bila statistički značajno bolja od samog deksametazona ($p < 0,00001$). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u grupi koja je primala len/deks bile su takođe značajno veće nego u grupi koja je primala placebo/deks, u obe studije. Rezultati 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 10 su sumirani rezultati 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) u poređenju sa 20,1 nedeljom (95% CI: 17,7; 20,3) kod pacijenata lečenih placebom/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 placebom/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

placebom/deks. Uprkos činjenici da je od 351 pacijenta 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 10. Sažetak rezultata analize efikasnosti na datum preseka podataka produženog praćenja – objedinjena studija MM-009 I MM-010 (datumi preseka 23. jul 2008. god. odnosno 2. mart 2008. god.).

Parametar praćenja	**len/dex (N=353)**	**placebo/dex (N=351)**	
Vreme do događaja			**HR [95% CI], p-vrednost[a]**
Medijana vremena do progresije bolesti [95% CI], nedelje	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p <0,001
Medijana preživljavanja bez progresije bolesti [95% CI], nedelje	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p <0,001
Medijana ukupno preživljavanja [95% CI], nedelje Stopa ukupnog jednogodišnjeg 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]**
Ukupan 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 abnormalnosi, u dve glavne studije: multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom studijom faza III sa 3 grupe ispitanika koji su primali dve doze oralnog lenalidomida (10 mg i 5 mg) u poređenju sa placebom (MDS-004); i multicentričnom, otvorenom studijom faze 2 sa jednom grupom koja je primala lenalidomid u dozi od (10 mg) (MDS-003).

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

U studiji MDS-004 u kojoj je 205 pacijenata podjednako randomizovano u grupe koje su primale lenalidomid u dozama od 10 mg, 5 mg ili placebo, analiza primarne efikasnosti se sastojala od poređenja stope odgovora nezavisnosti od transfuzije u grupama koje su primale dozu od 10 mg i 5mg lenalidomida prema grupi 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 eitroidnom odgovoru, mogli su nastaviti terapiju sve do eritroidnog relapsa, progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Pacijentima, koji su na početku primali placebo ili dozu od 5 mg lenalidomida i nisu postigli ni najmanji eritroidni odgovor nakon terapije od 16 nedelja, bilo je dozvoljeno da se prebace sa placeba na dozu od 5 mg lenalidomida ili da nastave kontinuiranu terapiju lenalidomidom u većoj dozi (5 mg do 10 mg).

U studiji MDS-003, u kojoj je 148 pacijenata uzimalo lenalidomid u dozi od 10 mg analiza primarne efikasnosti sastojala se od procene efikasnosti terapije lenalidomidom u smislu postizanja hematopoetskog poboljšanja kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom malog ili srednjeg – 1. rizika.

Tabela 11. Sažetak rezultata efikasnosti- studije MDS-004 (dvostruko slepa faza) i MDS-003, populacija za koju je namenjeno lečenje

Parametar praćenja	**MDS-004 N=205**			**MDS-003 N=148**
	10 mg† N=69	**5 mg†† N=69**	**Placebo* N=67**	**10 mg N=148**
Nezavisnost od transfuzije (≥ 182 dana)#	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Nezavisnost od transfuzije (≥ 56 dana)#	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije (nedelje)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije (nedelje)	NR∞	NR	NR	114,4
Medijana povećanja vrednosti Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Ispitanici lečeni 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 postignuto (medijana nije postignuta)

U MDS-004 ispitivanju, značajno veći udeo pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom koji su primali 10 mg lenalidomida je postigao primarni parametar praćenja –ishod nezavisnosti od transfuzije (>182 dana) u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo (55,1% prema 6,0%). Od 47 pacijenata sa izolovanom citogenetskom abnormalnošću Del (5q), lečenih dozom od 10 mg lenalidomida, 27 pacijenata (57,4%) su postigli nezavisnost od transfuzije crvenih krvnih ćelija.

Medijana vremena do nezavisnosti od transfuzije u grupi koja je uzimala dozu od 10 mg lenalidomida je bila 4,6 nedelja. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije nije postignuta ni u jednoj od grupa, ali bi trebalo da bude duža od dve godine za ispitanike koji su lečeni lenalidomidom. Medijana povećanja vrednosti hemoglobina od početnog nivoa u grupi koja je primala dozu od 10 mg lenalidomida bio je 6,4 g/dl.

Dodatni parametri praćenja ove studije uključivali su citogenetski odgovor (u grupi koja je primala dozu od 10 mg lenalidomida, kod 30% primećeni su manji 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 primarnim parametrom praćenja ishoda i bili su u korist lečenja 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 nezavisnosi od transfuzije bila je 4,1 nedelja. Medijana trajanja nezavisnosti od transfuzije bila je 114, 4 nedelje. Medijana povećanja vrednosti hemoglobina bila je 5,6 g/dl. Veći citogenetski odgovori primećeni su kod 40,9%, a manji kod 30,7% pacijenata.

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

Folikularni limfom
AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Efikasnost i bezbednost lenalidomida u kombinaciji sa rituksimabom u odnosu na kombinaciju rituksimaba i placeba procenjena je kod pacijenata sa relapsnim/reftraktornim 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, tokom 28-dnevnih ciklusa koji se ponavljaju, tokom 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m^2 primenjivana svakih nedelju dana u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (engl. *body surface area*, BSA), koristeći stvarnu telesnu masu pacijenta.

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

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

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

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

Tabela 12: 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)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (EMA pravila isključivanja)		
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 u 5. godini, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Praćenje		
Medijana trajanja praćenja (meseci) (min, maks)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Procena medijane na osnovu *Kaplan-Meier*-ove analize
[b] HR i CI su procenjeni iz nestratifikovanog Cox-ovog modela proporcionalnih hazarda
[c] p-vrednost na osnovu *log-rank* testa
[d] Sekundarne i istraživačke mere ishoda nisu alfa-kontrolisane
[e] Sa medijanom praćenja od 66,14 meseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u grupi R2 i 38 smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi
[f] Tačan interval pouzdanosti za binomnu raspodelu.

Folikularni limfom za pacijente koji ne reaguju na terapiju rituksimabom
MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Ukupno 232 ispitanika koji su imali najmanje 18 godina sa histološki potvrđenim FL (1, 2, 3a stepena 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 indukcionog perioda 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 progresije bolesti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m^2 svake nedelje u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dan svakog sledećeg 28-dnevnog ciklusa (ciklusi 3, 5, 7, 9 i 11) do 12 ciklusa terapije. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (BSA) i stvarnoj telesnoj masi pacijenta.

Prikazani podaci zasnivaju se na 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 13: 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 na terapiju	**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 s 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 indukcionog 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 obim resorpcije, što dovodi do približno 20%-tnog smanjenja površine ispod krive koncentracija/vreme (PIK) i 50%-tnog smanjenja C_{max} u plazmi. Međutim, u glavnim ispitivanjima multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma koje su sprovedene radi registracije leka u kojima su utvrđene efikasnost i bezbednost za lenalidomid, lek je primenjivan bez obzira na unos hrane. Zato se lenalidomid može primenjivati sa hranom ili bez nje.

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

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

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

Biotransformacija i eliminacija
Rezultati *in vitro* ispitivanja humanog metabolizma pokazuju da se lenalidomid ne metaboliše putem enzima citohrom P450, 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 inhibitorni efekat na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Zato nije verovatno da će lenalidomid, kada se primeni istovremeno sa supstratima tih enzima, prouzrokovati bilo kakve klinički značajne interakcije lekova.

In vitro ispitivanja pokazuju da lenalidomid nije supstrat humanih proteina rezistencije na rak dojke (engl. *Breast cancer resistance protein*, BCRP), transportera proteina rezistencije na više lekova (engl. *Multidrug resistance protein*, MRP) MRP1, MRP2 ili MRP3, transportera organskog anjona (engl. *Organic anion transporter*, OAT) OAT1 i OAT3, polipeptidnog transportera organskog anjona 1B1 (engl. *Organic anion transporting polypeptide* 1B1, OATP1B1), transportera organskog katjona (engl. *Organic cation transporter*, OCT) OCT1 i OCT2, proteina za ekstruziju više lekova i toksina (engl. *Multidrug and toxin extrusion*, MATE) MATE1 i novih transportera organskog katjona (engl. *Organic cation transporters novel*, OCTN) OCT1 i OCTN2.
In vitro sudije pokazuju da lenalidomid nema inhibitorni efekat na humanu pumpu za izbacivanje žučnih soli (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 i OCT2.

Lenalidomid se u najvećoj meri eliminiše putem urina. Učešće renalne ekskrecije u ukupnom klirensu kod ispitanika sa 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 i mijelodisplastičnim sindromima.

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

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida proučavana je kod ispitanika čija je funkcija bubrega oštećena usled stanja koja nisu bila maligna. U ovoj studiji, korišćene su dve metode za klasifikaciju bubrežne funkcije: merenje vrednosti klirensa kreatinina u urinu tokom 24 sata i procena vrednosti klirensa kreatinina Cockcroft-Gault formulom. Rezultati ukazuju da se sa smanjenjem renalne funkcije (<50 ml/min) proporcionalno smanjuje ukupni klirens leka lenalidomida što dovodi do povećanja PIK. PIK se povećao približno 2,5, 4 i 5 puta kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega i poslednjim stadijumom bubrežne bolesti u poređenju sa grupom u kojoj su bili ispitanici sa normalnom funkcijom bubrega i ispitanici sa blagim oštećenjem bubrega. Poluvreme eliminacije lenalidomida se povećalo sa oko 3,5 sata kod ispitanika sa klirensom kreatinina >50 ml/min na više od 9 sati kod ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega <50 ml/min.
Međutim, oštećena funkcija bubrega nije uticala na oralnu resorpciju lenalidomida. Vrednost C_{max} je bila slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Približno 30% leka iz tela se eliminiše tokom jednokratne četvoročasovne dijalize. Preporučeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega je opisano u odeljku 4.2.

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

Drugi intrinzički faktori
Analize populacione farmakokinetike ukazuju da telesna masa (33 - 135 kg), pol, rasa i vrsta hematološke maligne bolesti 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 PIK izloženosti. Ponovljena oralna primena doza od 4 i 6 mg/kg/dnevno kod majmuna u trajanju do 20 nedelja dovela je do smrtnih ishoda i značajne toksičnosti (značajan gubitak telesne mase, smanjen broj eritrocita i leukocita i trombocita, krvarenje u više organa, zapaljenja gastrointestinalnog trakta, atrofije limfoidnog tkiva i atrofije koštane srži). Ponovljena oralna primena doza od 1 i 2 mg/kg/dnevno kod majmuna u trajanju do 1 godine dovela je do reverzibilne promene u celularnosti koštane srži, blagog smanjenja odnosa između ćelija mijeloidne i eritroidne loze i atrofiju timusa. Blaga supresija broja leukocita je uočena pri dozi od 1 mg/kg/dnevno što odgovara približno istoj dozi kod ljudi na osnovu poređenja PIK vrednosti.

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

Studije razvojne toksičnosti su prethodno sprovedene na kunićima. U ovim studijama kunići su primili 3, 10 i 20 mg/kg/dnevno oralno. Odsutnost srednjeg režnja pluća zavisna od doze uočena je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dnevno, a dislokacija bubrega 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, bezvodna
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat

RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule:
Sastav tela:
Želatin,
Titan dioksid (E171)
Sastav kape:
Želatin,
Boja FDC Blue 2 (E132),
Titan dioksid (E171),
Gvožđe-oksid, žuti (E172)

RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule (telo/kapa):
Želatin,
Titan dioksid (E171)

RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule:
Sastav tela:
Želatin,
Titan dioksid (E171),
Sastav kape:
Želatin,
Titan dioksid (E171),
Gvožđe-oksid, žuti (E172)

RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule:
Sastav tela:
Želatin,
Titan dioksid (E171),
Gvožđe-oksid, žuti (E172)
Sastav kape:
Želatin,
Boja FDC Blue 2 (E132),
Titan dioksid (E171)

RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule:

Sastav tela:
Želatin,
Titan dioksid (E171)
Sastav kape:
Želatin,
Boja FDC Blue 2 (E132),
Titan dioksid (E171)

RIVELIME, 25 mg, kapsule, tvrde
Sastav kapsule (telo/kapa):
Želatin,
Titan dioksid (E171)

Sastav mastila 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

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid (PVC)/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE)/aluminijski blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 7 kapsula, tvrdih (ukupno 7 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde
RIVELIME, 25 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je polivinilhlorid (PVC)/polihlorotrifluoroetilen (PCTFE)/aluminijski 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, treba je 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 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

DEVATIS D.O.O.
Milutina Milankovića 9ž (Regus GTC FORTYONE)
Beograd - Novi Beograd

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

RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde: 000861046 2024
RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde: 000861076 2024
RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde: 000861088 2024
RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde: 000861092 2024
RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde: 000861108 2024
RIVELIME, 25 mg, kapsule, tvrde: 000861132 2024

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

Datum prve dozvole:
RIVELIME, 2,5 mg, kapsule, tvrde: 18.05.2026.
RIVELIME, 5 mg, kapsule, tvrde: 18.05.2026.
RIVELIME, 7,5 mg, kapsule, tvrde: 18.05.2026.
RIVELIME, 10 mg, kapsule, tvrde: 18.05.2026.
RIVELIME, 15 mg, kapsule, tvrde: 18.05.2026.
RIVELIME, 25 mg, kapsule**,** tvrde: 18.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.