

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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

1. IME LEKA

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsule, tvrde

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsule, tvrde

INN: lenalidomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida, u obliku lenalidomid amonijum-hlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 78,74 mg laktoze, i boju brilijant plavo FCF (FD&C Blue 1).

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida, u obliku lenalidomid amonijum-hlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 196,84 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsule, tvrde

Tvrde kapsule sa odštampanom oznakom "L10" crnim mastilom na telu kapsule. Telo kapsule – bledožute boje, kapa – svetlo zelene. Sadržaj kapsule - beli ili skoro beli prašak.

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsule, tvrde

Bele tvrde kapsule sa odštampanom oznakom "L25" crnim mastilom na telu kapsule. Sadržaj - beli ili skoro beli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Lek Lenalidomide Grindeks je kao monoterapija indikovana za terapiju održavanja kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom (MM) kod kojih je sprovedena autologna transplantacija matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT).

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

Lek Lenalidomid Grindeks u kombinaciji sa deksametazonom, indikovano je za lečenje multiplog mijeloma kod odraslih pacijenata koji su prethodno dobili najmanje jednu terapiju.

Folikularni limfom

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

4.2. Doziranje i način primene

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

Za sve indikacije koje su dole opisane:

- Doziranje se menja na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza (videti odeljak 4.4).
- Prilagođavanja doza tokom lečenja ili ponovnog početka lečenja se preporučuje za zbrinjavanje trombocitopenije 3. ili 4. stepena i neutropenije ili drugih toksičnosti 3. ili 4. stepena za koje se procenjuje da su povezane sa lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primenu faktora rasta u zbrinjavanju pacijenata.
- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštene doze, pacijent može uzeti dozu. Ukoliko je proteklo više od 12 sati od propuštene doze, pacijent ne treba da uzima dozu nego treba da uzme narednu dozu u uobičajeno vreme sledećeg dana.

Doziranje

Novodijagnostikovani multipli mijelom (NDMM)

• Lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom sve do progresije bolesti ne počne da napreduje, kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju.

Terapija lenalidomidom ne sme da bude započeta ako je apsolutni broj neutrofila (engl. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) $<1,0 \times 10^9/L$ i/ili ako je broj trombocita $<50 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

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

Preporučena doza deksametazona je 40 mg oralno, jednom dnevno, 1., 8., 15. i 22. dana u ciklusima od 28 dana koji se ponavljaju. Pacijenti mogu nastaviti terapiju lenalidomidom i deksametazonom dok ne dođe do progresije bolesti ili do 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 za oba leka može se sprovesti nezavisno.

Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 15 mg nije moguća sa lekom Lenalidomide Grindeks.

• Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tok terapije
Padne na $<25 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom do kraja ciklusa ^a .
Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Smanjiti dozu za jedan nivo kada se doziranje nastavi u sledećem ciklusu.

^a Ako do toksičnosti koja ograničava dozu (engl. *Dose limiting toxicity*. DLT) dođe posle 15. dana ciklusa, primenu lenalidomida treba prekinuti najmanje do kraja tog tekućeg ciklusa od 28 dana.

• Apsolutni broj neutrofila, ABN-neutropenija

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok terapije ^a
Prvo padne na $<0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom.
Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$ u slučaju da je neutropenija jedina toksičnost koja je primećena	Nastaviti lečenje lenalidomidom sa početnom dozom koja se primenjuje jednom dnevno.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da su primećena i druga hematološka toksična dejstva osim neutropenije koja su u zavisnosti od doze	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno.
Za svaki sledeći pad ispod $<0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno.

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

U slučaju hematološke toksičnosti, doza lenalidomida se može ponovo povećati do sledećeg većeg nivoa doze (sve do početne doze) nakon poboljšanja funkcije koštane srži (odstustvo hematološke toksičnosti tokom najmanje 2 uzastopna ciklusa: $ABN \geq 1,5 \times 10^9/L$ uz broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$ na početku novog ciklusa).

- Lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, posle čega sledi terapija lenalidomidom i deksametazonom sve do progresije 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 započeti ako je $ABN < 1,0 \times 10^9/L$ i/ili je broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$.

Preporučena početna doza je 25 mg lenalidomida oralno, jednom dnevno, od 1. do 14. dana svakog ciklusa u trajanju od 21 dana, u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib treba primenjivati preko supkutane injekcije ($1,3 \text{ mg/m}^2$ površine tela) dva puta nedeljno 1., 4., 8. i 11. dana svakog ciklusa u trajanju od 21 dana. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu doziranja i prilagođavanju doze lekova koji se daju uz lenalidomid, pogledati odeljak 5.1 i odgovarajući Sažetak karakteristika leka.

Preporučuje se do 8 ciklusa terapija u trajanju od 21 dana (24 nedelje inicijalne terapije).

Nastavak lečenja: Lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom do progresije bolesti

Nastaviti sa dozom od 25 mg lenalidomide jednom dnevno od 1. do 21. dana ponovljenog ciklusa u trajanju od 28. dana, u kombinaciji sa deksametazonom. Lečenje treba nastaviti do progresije bolesti ili 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 proizvode može se sprovesti nezavisno.

- Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tok terapije
Padne na $< 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom
Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno.

Svaki sledeći pad ispod $30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom.
Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom sledećeg nižeg nivoa doze lenalidomide jednom dnevno.

• *Apsolutni broj neutrofila ABN - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok terapije ^a
Prvo padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom.
Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$ u slučaju da je neutropenija jedina toksičnost koja je primećena	Nastaviti lečenje lenalidomidom sa početnom dozom koja se primenjuje jednom dnevno.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da su primećena i druga hematološka toksična dejstva osim neutropenije koja su u zavisnosti od doze	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno.
Za svaki sledeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno.

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

- *Lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednisonom, posle čega sledi terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju.*

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

Preporučena doza

Preporučena početna doza je lenalidomid 10 mg, jednom dnevno oralno, od 1. do 21. dana tokom ciklusa koji traju 28 dana i koji se ponavljaju do 9 ciklusa u nizu, melfalan 0,18 mg/kg telesne mase oralno od 1. do 4. dana tokom ciklusa koji traju 28 dana i koji se ponavljaju, prednizon 2 mg/kg telesne mase oralno, od 1. do 4. dana tokom ciklusa koji traju 28 dana i 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 ciklusa koji traju 28 dana i ponavljaju se do progresije bolesti.

• *Koraci u smanjivanju doza*

	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 primenjivo	0,25 mg/kg

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

Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 15 mg nije moguća sa lekom Lenalidomide Grindeks.

• *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tok terapije
Prvo padne na $< 25 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 25 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom Nastaviti lečenje lenalidomidom i melfalanom primenom doza 1. nivoa.
Svaki sledeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom sledećeg nižeg nivoa doza lenalidomida (doza 2. ili 3. nivoa) jednom dnevno.

• *Apsolutni broj neutrofila ABN - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok terapije
Prvo padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ ^a	Prekinuti lečenje lenalidomidom.

Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da je neutropenija jedina toksičnost koja je primećena	Nastaviti lečenje lenalidomidom sa početnom dozom koja se primenjuje jednom dnevno.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da su primećena i druga hematološka toksična dejstva osim neutropenije koja su u zavisnosti od doze	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno.
Svaki sledeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno.

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

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

Terapiju održavanja lenalidomidom bi trebalo započeti nakon adekvatnog hematološkog oporavka nakon autologne transplantacije matičnih ćelija kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o progresiji bolesti ili intolerancije. Lečenje lenalidomidom se ne sme započeti ukoliko je ABN $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomid je 10 mg oralno, koji se neprekidno primenjuje jednom dnevno (od 1. do 21. dana tokom ciklusa koji traju 28 dana i ponavljaju se) sve do progresije bolesti ili intolerancije. Doza se može povećati na 15 mg oralno jednom dnevno ako postoji tolerancija.

- Koraci u smanjivanju doze

	Početna doza (10 mg)	Ako je doza povećana (15 mg) ^a
1. nivo doze	5 mg	10 mg
2. nivo doze	5 mg (od 1. do 21. dana u ciklusu od 28 dana)	5 mg
3. nivo doze	Nije primenjivo	5 mg (od 1. do 21. dana u ciklusu od 28 dana)
	Doze ne sme biti manja od 5 mg (od 1. do 21. dana u ciklusu od 28 dana)	

^a Nakon 3 ciklusa održavanja lenalidomidom, doza se može povećati na 15 mg, oralno, jednom dnevno, ako postoji tolerancija.

- Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tok terapije
Padne na $< 30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom doza 1. nivoa jednom dnevno
Svaki sledeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom sledećeg nižeg nivoa doza lenalidomida jednom dnevno.

- Apsolutni broj neutrofila ABN- neutropenija

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok terapije ^a
Prvo padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ ^a Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti lečenje lenalidomidom sa dozom 1. nivoa koja se primenjuje jednom dnevno.
Svaki sledeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze jednom dnevno.

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

Multipli mijelom posle najmanje jedne prethodne terapije

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

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg, a primenjuje se oralno, jednom dnevno, od 1. do 21. dana u ciklusima od 28 dana koji se ponavljaju. Preporučena doza deksametazona je 40 mg, oralno, jednom dnevno, od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. dana u ciklusima od 28 dana, tokom prva 4 ciklusa terapije, a potom 40 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana tokom ciklusa koji traju 28 dana.

Lekari koji propisuju lek bi trebalo pažljivo da procene koju dozu deksametazona treba primeniti, uzimajući u obzir zdravstveno stanje pacijenta i status bolesti.

• *Koraci u smanjivanju doze*

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

• Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tok terapije
Padne na $<30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom doze 1. nivoa.
Svaki sledeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti lečenje lenalidomidom primenom sledećeg nižeg nivoa doza lenalidomida (2. ili 3. nivo doza) jednom dnevno. Ne primenjivati doze niže od 5 mg jednom dnevno.

• Apsolutni broj neutrofila ABN-neutropenija

Kada broj neutrofila	Preporučeni tok terapije
Prvo padne na $<0,5 \times 10^9/L^a$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da je neutropenija jedina toksičnost koja je primećena	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti lečenje lenalidomidom sa početnom dozom koja se primenjuje jednom dnevno.
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ u slučaju da su primećena i druga hematološka toksična dejstva osim neutropenije koja su u zavisnosti od doze	Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom 1. nivoa doze jednom dnevno.
Svaki sledeći pad ispod $<0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Prekinuti lečenje lenalidomidom. Nastaviti terapiju lenalidomidom primenom narednog nižeg nivoa doze (doze 1., 2. ili 3. nivoa) jednom dnevno. Ne primenjivati doze niže od 5 mg jednom dnevno.

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

Folikularni limfom

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

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida je 20 mg oralno, jednom dnevno od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju, do 12 ciklusa lečenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m^2

intravenski svake nedelje u prvom ciklusu (dan 1, 8, 15 i 22) i prvog dana svakog 28-dnevnog ciklusa od drugog do petog ciklusa lečenja.

• Koraci u smanjivanju doze

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

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

• Trombocitopenija

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

• Apsolutni broj neutrofila, ABN - neutropenija

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

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

Folikularni limfom (FL)

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

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

Kod pacijenata sa laboratorijski dokazanim TLS-om ili klinički manifestnim TLS-om stepena 1, primena lenalidomida se može nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci lekara, može smanjiti doza za jedan nivo i nastaviti sa primenom lenalidomida. Potrebno je primeniti intenzivnu intravensku hidrataciju i odgovarajuće medicinsko 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 zavistiti od procene lekara.

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

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

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

Sve indikacije

U slučaju drugih toksičnosti 3. ili 4. stepena, 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 \leq 2. stepen.

Privremeni ili trajan prekid terapije lenalidomidom trebalo bi razmotriti u slučaju osipa na koži 2. ili 3. stepena. Primena lenalidomida se mora obustaviti u slučaju angioedema, osipa 4. stepena, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili u slučaju da se sumnja na *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Primena lenalidomida se ne sme nastaviti nakon povlačenja ovih reakcija.

Posebne kategorije pacijenata

• Pedijatrijski pacijenti

Lek Lenalidomide Grindeks ne sme da se primenjuje kod dece i adolescenata, 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 (videti odeljak 5.1).

S obzirom na to da u slučaju starijih pacijenata postoji veća verovatnoća da imaju smanjenu funkciju bubrega, trebalo bi voditi računa prilikom izbora doze, a preporučuje se i praćenje funkcije bubrega.

Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju

Pacijente sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji imaju 75 godina ili su stariji, treba pažljivo proceniti pre nego što se razmotre mogućnosti za primenu 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 prednisonom.

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 prekida 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 prekida lečenja zbog intolerancije (neželjeni događaji 3. ili 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.

Folikularni limfom

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

• Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se primarno izlučuje putem bubrega; pacijenti sa većim stepenom oštećenja funkcije bubrega mogli bi lošije da podnose lečenje (videti odeljak 4.4). Zbog toga je potrebno biti oprezan pri odabiru doze a savetuje se i praćenje funkcije bubrega.

Nije potrebno prilagođavati doze u slučaju pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom.

Prilagođavanje doza navedeno u nastavku 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 III sa pacijentima u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti (CLCr <30 mL/min, potrebna je dijaliza).

Multipli mijelom

Funkcija bubrega (CLCr)	Prilagođavanje doze
Umereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLCr <50 mL/min)	10 mg jednom dnevno ¹

Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr <30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadijum bubrežne bolesti (CLcr <30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize, dozu primeniti nakon dijalize.

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

²Tamo gde je lenalidomid dostupn u dozi od 7,5 mg.

Folikularni limfom

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

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

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

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

Primena lenalidomida u dozama od 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 15 mg nije moguća sa lekom Lenalidomide Grindeks.

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

• Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lenalidomid nije formalno ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, te ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Lenalidomide Grindeks, kapsule, bi trebalo uzimati oralno, odprilike u isto vreme svakog dana predviđenog za uzimanje leka. Kapsule se ne smeju otvarati, lomiti ili žvakati. Kapsule bi trebalo progutati cele, po mogućnosti sa vodom, sa hranom ili bez nje i izbegavati direktan kontakt sa kapsulom.

Preporučuje se da se prilikom vađenja kapsule iz blistera pritisne samo jedan njen kraj, pošto se tako smanjuje rizik od deformacije ili loma kapsule.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lenalidomid primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, pre početka lečenja se mora konsultovati odgovarajući sažetak karakteristika leka.

Upozorenje za trudnice

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata kao teratogena aktivna supstanca za ljude, koja izaziva teške, životno ugrožavajuće urođene anomalije kod dece. Lenalidomid je kod majmuna izazvao malformacije slične onim koje su opisane u slučaju talidomida (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeno dejstvo lenalidomida na ljude.

Svi pacijenti moraju da ispune uslove iz Programa prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da pacijentkinja nije u reproduktivnom period.

Kriterijumi za žene koje ne mogu da rađaju

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

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

Savetovanje

Lenalidomid je kontraindikovan kod žena koje mogu da rađaju, osim ukoliko se ne ispune svi sledeći zahtevi:

- Žena razume kakav je očekivani teratogeni rizik za nerođeno dete.
- Razume potrebu za delotvornom kontracepcijom, bez prekida, 4 nedelje pre započinjanja lečenja, tokom celokupnog trajanja lečenja, kao i 4 nedelje nakon završetka lečenja.
- Čak i u slučaju da žena koja može da rađa ima amenoreju, mora da se pridržava svih saveta vezanih za efikasnu kontracepciju.
- Žena mora da bude u stanju da se pridržava efikasnih mera kontracepcije.
- Žena je informisana i shvata sve moguće potencijalne posledice trudnoće i nužnost toga da se hitno posavetuje sa stručnjakom u slučaju da postoji rizik od trudnoće.
- Žena shvata potrebu da se lečenje započne odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na trudnoću.
- Žena shvata potrebu i prihvata da se podvrgava testiranju na trudnoću svake 4 nedelje, osim u slučaju potvrđene sterilizacije podvezivanjem jajovoda.
- Žena potvrđuje da razume rizike i neophodne mere opreza povezane sa primenom lenalidomida.

Kod pacijenata muškog pola koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je lenalidomid prisutan u semenoj tečnosti u izuzetno malim koncentracijama tokom lečenja i da se ne može 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 kategorije pacijenata kod kojih je prisutno produženo vreme eliminacije kao što su pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid moraju da ispunjavaju sledeće uslove:

- Razumeju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u polne odnose sa trudnicom ili ženom koja može da rađa.

- Shvataju potrebu za upotrebom kondoma ako stupaju u polne odnose sa trudnicom ili ženom koja može da rađa koja ne koristi efikasne mere kontracepcije (čak i ako je muškarac bio podvrgnut vazektomiji), tokom lečenja i još najmanje 7 dana nakon prekida primene doze i/ili prestanka lečenja.
- Shvataju da u slučaju da im partnerka zatrudni za vreme njihovog lečenja lekom Lenalidomide Grindeks ili ubrzo nakon obustave primene leka Lenalidomide Grindeks treba odmah da obaveste nadležnog lekara, kao i to da se preporučuje da se partnerka obrati lekaru specijalizovanom za teratologiju ili sa iskustvom u oblasti teratologije zbog procene i savetovanja.

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

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

Kontracepcija

Žene koje mogu da rađaju moraju koristiti jednu delotvornu metodu kontracepcije najmanje 4 nedelje pre početka lečenja, tokom lečenja, kao i tokom 4 nedelje nakon završetka lečenja lenalidomidom, čak i u slučaju prekida lečenja, osim ako se pacijentkinja ne obaveže na apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju koja će se potvrđivati svakog meseca. Ako u slučaju neke pacijentkinje nije utvrđen delotvoran način kontracepcije, pacijentkinju bi trebalo uputiti odgovarajuće obučenom zdravstvenom radniku kako bi dobila savet u vezi sa kontracepcijom i počela da primenjuje kontracepciju.

Sledeće metode kontracepcije mogu se smatrati odgovarajućim:

- Implant.
- Intrauterini dostavni sistem sa levonorgestrelom (IUS).
- Depo preparat medroksiprogesteron-acetata.
- Sterilizacija podvezivanjem jajovoda.
- Polni odnos samo sa partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija se mora potvrditi na osnovu dve negativne analize sperme.
- Tablete koje inhibiraju ovulaciju koje sadrže samo progesteron (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u okviru kombinovane terapije, a u manjoj meri kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su podvrgnuti monoterapiji lenalidomidom, ne preporučuju se kombinovane oralne tablete za kontracepciju (takođe videti odeljak 4.5). Ukoliko pacijentkinja trenutno primenjuje kombinovanu oralnu kontracepciju, trebalo bi je prevesti na neku od prethodno navedenih efikasnih metoda kontracepcije. Rizik od venske tromboembolije postoji i tokom 4 do 6 nedelja nakon prekida primene kombinovane oralne kontracepcije. Delotvornost steroidnih kontraceptivnih sredstava može da bude smanjena tokom istovremene terapije deksametazonom (videti odeljak 4.5).

Implanti i intrauterini dostavni sistemi sa levonorgestrelom povezani su sa povećanim rizikom od infekcije u vreme postavljanja, kao i sa nepravilnim vaginalnim krvarenjem. Trebalo bi uzeti u obzir profilaktičku primenu antibiotika, posebno kod pacijentkinja sa neutropenijom.

Intrauterini ulošci sa bakrom se generalno ne preporučuju zbog mogućih rizika od infekcije u vreme postavljanja i gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može da ugrozi pacijentkinje koje pate od neutropenije ili trombocitopenije.

Testiranje na trudnoću

U skladu sa lokalnom praksom, kod žena u reproduktivnom periodu moraju se sprovesti testovi za utvrđivanje trudnoće osetljivosti najmanje 25 mI.j./mL, pod medicinskim nadzorom, kako je to opisano u nastavku. Ovaj zahtev uključuje i žene u reproduktivnom period koje primenjuju apsolutnu i kontinuiranu apstinenciju. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću bi trebalo obaviti istoga 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 na trudnoću pod nadzorom lekara treba sprovesti tokom konsultacija, kada se propisuje lenalidomid, ili najviše 3 dana pre posete lekaru koji ga propisuje, ako je pacijentkinja počela sa delotvornom kontracepcijom i primenjuje je najmanje 4 nedelje. Test treba da potvrdi da pacijentkinja nije trudna u trenutku započinjanja terapije lenalidomidom.

Praćenje i završetak terapije

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

Dodatne mere opreza

Pacijenti moraju da budu upozoreni da nikada ne daju svoj lek drugoj osobi, kao i da bi sve neiskorišćene kapsule trebalo da vrate svom farmaceutu po završetku terapije kako bi bio bezbedno odložen.

Pacijenti ne smeju da doniraju krv tokom lečenja ili najmanje 7 dana nakon prekida terapije lenalidomidom.

Zdravstveni radnici i negovatelji treba da nose rukavice za jednokratnu upotrebu kada rukuju blisterom ili kapsulom. Žene koje su trudne ili sumnjaju da su trudne ne bi trebalo da rukuju blisterom ili kapsulom (videti odeljak 6.6).

Edukativni materijali, ograničenja za propisivanje i izdavanje leka

Kako bi pomogli pacijentima da izbegnu izlaganje fetusa lenalidomidu, nosilac dozvole za lek će zdravstvenim radnicima obezbediti edukativni materijal koji će naglasiti upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, dati savet o kontracepciji pre početka terapije i dati smernice o potrebi za testiranjem na trudnoću. Lekar koji propisuje lek mora informisati pacijente i pacijentkinje o očekivanom riziku od teratogenosti i strogim merama za prevenciju trudnoće, kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće, i dati im odgovarajući edukativni materijal za pacijente (brošura, kartica za pacijenta) i/ili neki drugi ekvivalentni dokument u skladu sa sadržajem kartica za pacijenta koje su odobrene na nacionalnom nivou. U saradnji sa nacionalnim regulatornim telom uveden je nacionalno kontrolisan sistem distribucije. Sistem kontrolisane distribucije uključuje upotrebu kartica za pacijente i/ili drugog ekvivalentnog dokumenta za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja leka, i prikupljanje detaljnih podataka povezanih sa indikacijama, kako bi se na nacionalnoj teritoriji pažljivo pratila upotreba leka izvan odobrenih indikacija (engl. *off-label use*). U idealnom slučaju, testiranje za utvrđivanje trudnoće treba obaviti istog dana kad i propisivanje i izdavanje leka. Lenalidomida treba izdati ženama u reproduktivnom periodu u roku od 7 dana od propisivanja leka i nakon negativnog testa za utvrđivanje trudnoće sprovedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnom periodu na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 nedelje terapije u skladu sa odobrenim indikacijama i režimima doziranja (videti odeljak 4.2), a svim drugim pacijentima za najviše 12 nedelja.

Druga posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infarkt miokarda

Infarkt miokarda je prijavljen kod pacijenata koji su primali lenalidomid, posebno kod onih sa prethodno utvrđenim faktorima rizika, i tokom prvih 12 meseci primene leka u kombinaciji sa deksametazonom. Pacijenti koji imaju poznate faktore rizika – uključujući i prethodno dijagnostikovanu trombozu – moraju da budu pažljivo praćeni, a moraju se preduzeti i mere kako bi se pokušalo smanjivanje svih promenljivih faktora rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Venski i arterijski tromboembolijski događaji

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida sa deksametazonom povezana je sa povećanim rizikom od venske tromboembolije (pretežno od duboke venske tromboze i plućne embolije). Rizik od venske tromboembolije je u manjem obimu zabeležen prilikom primene kombinacije lenalidomida sa melfalanom i prednizonom.

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

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida i deksametazona povezana je sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (pretežno od infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja), dok je rizik u manjoj meri zabeležen kod kombinacije lenalidomida sa melfalanom i prednizonom. Rizik od arterijske

tromboembolije je manji kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u monoterapiji nego kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u kombinovanoj terapiji.

Kao posledica toga, pacijenti sa poznatim faktorima rizika za tromboemboliju – uključujući i prethodno dijagnostikovanu trombozu – treba pažljivo pratiti. Moraju se preduzeti i mere kako bi se pokušalo smanjivanje svih promenljivih faktora rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istovremena primena eritropoetskih lekova ili prethodna anamneza tromboembolijskih događaja takođe može da poveća rizik od tromboze kod tih pacijenata. Zbog toga eritropoetske lekove ili druge lekove koji mogu da povećaju rizik od tromboze, poput hormonske supstitucione terapije, trebalo primenjivati oprezno kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid sa deksametazonom. Ako je koncentracija hemoglobina iznad 12 g/dL, trebalo bi obustaviti terapiju eritropoetskim lekovima.

Pacijentima i lekarima se savetuje da obrate pažnju na znakove i simptome tromboembolije. Pacijente treba posavetovati da potraže pomoć lekara ako primete simptome poput nedostatka vazduha, bola u grudima i oticanja ruku ili nogu. Trebalo bi preporučiti primenu profilaktičkih antitrombotika, posebno kod pacijenata kod kojih postoje dodatni faktori rizika u pogledu tromboze. Odluku o primeni antitrombotičkih profilaktičkih mera trebalo bi doneti nakon pažljive procene postojećih faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenata.

Ako se kod pacijenta jave bilo kakvi tromboembolijski događaji, lečenje se mora prekinuti i početi sa standardnom antikoagulantnom terapijom. Pošto se pacijent stabilizuje na antikoagulantnoj terapiji i sve komplikacije tromboembolijskog događaja budu zbrinute, može se opet započeti terapija lenalidomidom sa početnom dozom, u zavisnosti od procene odnosa koristi i rizika. Pacijent bi trebalo da nastavi sa primenom antikoagulantne terapije do kraja lečenja lenalidomidom.

Plućna hipertenzija

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

Neutropenija i trombocitopenija

Glavni toksični efekti koji ograničavaju dozu lenalidomida uključuju neutropeniju i trombocitopeniju. Na početku lečenja, svake nedelje tokom prvih 8 nedelja lečenja lenalidomidom i nakon toga svakog meseca, treba obavljati analizu kompletne krvne slike, uključujući broj leukocita sa diferencijalnom formulom, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit zbog moguće pojave citopenija. Kod folikularnog limfoma, shema praćenja treba da bude nedeljno tokom prve 3 nedelje ciklusa 1 (28 dana), svake 2 nedelje tokom ciklusa od 2 do 4, a zatim na početku svakog ciklusa nakon toga. Može biti potreban prekid i/ili smanjenje doze (videti odeljak 4.2).

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

Pacijentima i lekarima se savetuje da pažljivo prate da li će doći do pojave znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije (tačkasta krvarenja) i epistakse (krvarenje iz nosa), posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji bi mogli da povećaju sklonost ka krvarenju (videti odeljak 4.8, Hemoragijski poremećaji).

Istovremenu primenu lenalidomida sa drugim mielosupresivnim agensima trebalo bi preduzimati sa oprezom.

• Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija i lečeni terapijom održavanja lenalidomidom

Neželjene reakcije u istraživanju CALGB 100104 obuhvatale su događaje nakon visoke doze melfalana (engl. *high-dose melphalan*, HDM) i ASCT-a (HDM/ASCT), kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Tokom druge analize identifikovani su događaji koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U istraživanju IFM 2005-02 neželjene reakcije su bile samo iz perioda terapije održavanja.

Sveukupno, neutropenija 4. stepena zabeležena je sa većom učestalošću u grupama podvrgnutim terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebom u dva istraživanja kojima je

procenjivana terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su podvrgnuti ASCT (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon početka terapije održavanja] u israživanju CALGB 100104 odnosno 16,4% prema 0,7% u istraživanju IFM 2005-02). Neutropenija kao neželjeni događaj nastao tokom terapije koji je doveo do prestanka primene lenalidomida, prijavljen je kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 odnosno kod 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stepena zabeležena je sa sličnom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebo u oba istraživanja (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon početka terapije održavanja] u studiji CALGB 100104 odnosno 0,3% prema 0% u studiji IFM 2005-02). Pacijentima bi trebalo savetovati da odmah prijave febrilne epizode, pošto će možda biti potrebno prekinuti lečenje i/ili smanjiti dozu (videti odeljak 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena zabeležena je sa većom učestalošću u grupama na terapiji održavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji održavanja placebo u istraživanjima kojima je procenjivana terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata sa NDMM koji su podvrgnuti ASCT (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon početka terapije održavanja] u istraživanju CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u istraživanju IFM 2005-02). Pacijentima i lekarima se savetuje da pažljivo prate da li će doći do pojave znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije (tačkasta krvarenja) i epistakse (krvarenje iz nosa), posebno kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji bi mogli da indukuju krvarenja (videti odeljak 4.8, Hemoragijski poremećaji).

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

Tokom istraživanja SWOG S0777 primećena je manja učestalost pojave neutropenije 4. stepena u grupi koja je primala lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom (RVd) u poređenju sa grupom koja je primala komparator Rd (2,7% prema 5,9%). Slične učestalosti pojave febrilne neutropenije 4. stepena prijavljene su i u RVd i Rd grupama (0,0% prema 0,4%). Pacijentima bi trebalo savetovati da odmah prijave febrilne epizode; možda će biti potrebno prekinuti lečenje i/ili smanjiti dozu (videti odeljak 4.2).

Primećena je veća učestalost pojave trombocitopenije 3. ili 4. stepena u grupi koja je primala RVd terapiju 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 niskom dozom deksametazona

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

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena zabeležena 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 učestalošću pojave neutropenije 4. stepena (34,1% u grupi pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, iza čega je sledio lenalidomid [MPR+R] i pacijenata lečenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom nakon čega je sledi placebo [MPR+p], u poređenju sa 7,8% pacijenata lečenih MPP+p; videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena su beležene veoma retko (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 učestalošću pojave trombocitopenije 3. stepena i 4. stepena (40,4% kod pacijenata lečenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u poređenju sa 13,7% kod pacijenata lečenih primenom MPp+p; videti odeljak 4.8).

- Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su primali najmanje jednu prethodnu terapiju povezana je sa većom učestalošću pojave neutropenije 4. stepena (5,1% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; videti odeljak 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena retko su beležene (0,6% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/deksametazonom 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 povezana je sa većom učestalošću pojave trombocitopenije 3. i 4. stepena (9,9%, odnosno 1,4% kod pacijenata lečenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 2,3% i 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon; 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 stepena 3 ili 4 češće su primećene u grupi koja je primala lenalidomid/rituksimab (videti odeljak 4.8).

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

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

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu, za koga je poznato da izaziva tešku perifernu neuropatiju. Nije zabeleženo povećanje učestalosti pojave periferne neuropatije prilikom lečenja lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa melfalanom i prednizonom, ili monoterapijom lenalidomida, ili kod dugotrajne primene lenalidomida za lečenje novodijagnostikovanog multiplog mijeloma.

Kombinacija lenalidomida sa intravenskim bortezomibom i deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa većom učestalošću pojave periferne neuropatije. Učestalost je bila niža kada se bortezomib davao potkožno. Za dodatne informacije pogledati odeljak 4.8 i Sažetak karakteristika leka bortezomib.

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

S obzirom na to da lenalidomid ima antineoplastičnu aktivnost, mogu se javiti komplikacije sindroma lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS). Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora (TLS) i reakcija razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). Pacijenti sa rizikom od TLS i TFR su oni pacijenti sa velikim tumorskim opterećenjem pre tretmana. Treba biti oprezan kada se ovim pacijentima uvodi lenalidomid. Ove pacijenti treba pažljivo pratiti, posebno tokom prvog ciklusa lečenja ili povećanja doze, i preduzeti odgovarajuće mere opreza.

- Folikularni limfom

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

Preporučuje se pažljivo praćenje i procena TLS-a. Pacijenti moraju biti dobro hidrirani i primati profilaksu protiv sindroma lize tumora (TLS), uz sprovođenje bihemijskih laboratorijskih analiza jednom nedeljno tokom

prvog ciklusa ili duže, kako je klinički indikivano (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži

Tokom primene lenalidomida prijavljene su teške alergijske reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Lekari moraju da upozore pacijente na znakove i simptome tih reakcija i upute ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave. Primena lenalidomida se mora prekinuti u slučaju pojave ekfolijativnog ili buloznog osipa ili u slučaju sumnje na SJS, TEN ili DRESS, a terapija se ne sme nastaviti nakon prekida do koga je došlo zbog ovih reakcija. Prekid ili obustavu lečenja lenalidomidom treba razmotriti i u slučaju drugih oblika reakcija na koži, u zavisnosti od njihove težine. Pacijenti sa anamnezom teškog osipa koji je povezan sa lečenjem talidomidom ne smeju da primaju lenalidomid.

Drugi primarni maligniteti

Porast učestalosti pojave drugih primarnih malignih oboljenja (engl. *second primary malignancies* - SPM) zabeležen je u kliničkim ispitivanjima 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). Neinvazivne druge primarne maligne bolesti uključuju kancer bazalnih ili skvamoznih ćelija kože. Većina drugih invazivnih primarnih malignih oboljenja bili su maligni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, učestalost pojave drugih primarnih hematoloških malignih oboljenja (slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML)) 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).

Zabeleženo je da je učestalost pojave solidnih tumora kao drugih primarnih malignih oboljenja, 2,12 puta veća 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, učestalost pojave drugih primarnih hematoloških malignih oboljenja (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u poređenju sa onima 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), zabeležen je porast učestalost pojave solidnih tumora kao drugih primarnih malignih oboljenja od 1,3 puta, u poređenju sa onima koji su primali talidomid u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa bortezomibom ili deksametazonom, učestalost pojave drugih primarnih hematoloških malignih oboljenja bila je 0,00 - 0,16 na 100 osoba-godina, a učestalost pojave solidnih tumora 0,21 – 1,04 na 100 osoba-godina.

Povećan rizik od drugih primarnih malignih oboljenja povezanih sa upotrebom lenalidomida relevantan je takođe u pogledu pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom nakon transplantacije matičnih ćelija. Iako taj rizik još nije potpuno definisan, treba ga uzeti u obzir prilikom razmatranja primene i same primene leka Lenalidomide Grindeks u takvim okolnostima.

Učestalost pojave hematoloških malignih oboljenja, prvenstveno AML, MDS i malignih bolesti B-ćelija (uključujući Hočkin-ov limfom), bila je 1,31 na 100 osoba-godina za grupu koja je lečena lenalidomidom i 0,58 na 100 osoba-godina za grupu koja je primala placebo (1,02 na 100 osoba-godina za pacijente izložene lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija i 0,60 na 100 osoba-godina za pacijente koji nisu izlagani lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija). Učestalost pojave solidnih tumora kao druge primarne maligne bolesti bila je 1,36 na 100 osoba-godina za grupe koje su lečene lenalidomidom i 1,05 na 100 osoba-godina za grupe koje su primale placebo (1,26 na 100 osoba-godina za pacijente izložene lenalidomidu

nakon autologne transplantacije matičnih ćelija i 0,60 na 100 osoba-godina za pacijente koji nisu izlagani lenalidomidu nakon autologne transplantacije matičnih ćelija).

Pre početka lečenja lenalidomidom mora se uzeti u obzir rizik od pojave drugih primarnih hematoloških malignih oboljenja, bilo da se on primenjuje u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i autologne transplantacije matičnih ćelija. Lekari moraju pažljivo da procenjuju pacijente pre i tokom lečenja upotrebom standardnih testova skrininga na pojavu drugih primarnih malignih oboljenja, i započnu lečenje na način koji je sugerisan.

Drugi primarni maligniteti kod folikularnog limfoma

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

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

Lekari 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 jetre

Kod pacijenata lečenih lenalidomidom u kombinovanoj terapiji prijavljivani su slučajevi insuficijencije jetre, uključujući i smrtnu slučajevu: prijavljena je akutna insuficijencija jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, holestatski hepatitis i mešoviti citolitički/holestatski hepatitis. Mehanizmi teške hepatotoksičnosti izazvane lekovima ostaje nepoznat, iako su u nekim slučajevima faktori rizika mogli da budu prethodno postojeća virusna bolest jetre, povećane početne vrednosti enzima jetre i moguće lečenje antibioticima.

Obično su prijavljivane poremećene vrednosti funkcionalnih testova jetre koji su uglavnom bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida uzimanja terapije. Kada se parametri vrate na početne vrednosti, može se razmatrati lečenje nižim dozama.

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega važno je prilagoditi dozu kako bi se izbegle povećane vrednosti u plazmi koje bi mogle da povećaju rizik od većih hematoloških neželjenih reakcija ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se praćenje funkcije jetre, posebno kada u istoriji bolesti postoje dokazi o promeni parametara jetre ili je prisutna istovremena virusna infekcija jetre ili kada se lenalidomid istovremeno uzima sa lekovima za koje je poznato da su povezani sa disfunkcijom jetre.

Infekcija sa ili bez neutropenije

Pacijenti sa multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući i pneumoniju. Učestalost pojava infekcija zabeležena prilikom primene lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom bila je veća nego prilikom primene MPT (melfalan, prednizon i talidomid) kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju, kao i prilikom terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa placeboom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija. Infekcije ≥ 3 . stepena javljale su se u prisustvu neutropenije kod manje od jedne trećine pacijenata. Pacijente sa poznatim faktorima rizika od infekcija trebalo bi pažljivo pratiti.

Svim pacijentima mora se savetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, povišena telesna temperatura itd.) što pre potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanjí težina infekcije.

Reaktivacija virusa

Kod pacijenata koji su primali lenalidomid zabeleženi su slučajevi reaktivacije virusa, uključujući i ozbiljne slučajeve reaktivacije virusa herpes zoster ili hepatitisa B (HBV).

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

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

Reaktivacija hepatitisa B retko je zabeležena kod pacijenata koji su primali lenalidomid, a prethodno su bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV). U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutne insuficijencije jetre, što je za posledicu imalo prekid primene lenalidomida i odgovarajuću antivirusnu terapiju. Status vezan za virus hepatitisa B trebalo bi ustanoviti pre započinjanja lečenja lenalidomidom. Pacijentima za koje se testiranjem ustanovi da su pozitivni na infekciju HBV, preporučuje se da se posavetuju sa lekarom specijalistom iz ove oblasti. Potreban je oprez kada se lenalidomid primenjuje kod pacijenata koji su prethodno bili zaraženi HBV virusom, uključujući i pacijente koji su anti-HBc pozitivni ali i one koji su HBsAg negativni. Te pacijente bi trebalo pažljivo pratiti tokom celog toka terapije zbog pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Prilikom primene lenalidomida zabeleženi su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom. PML je registrovana nekoliko meseci do nekoliko godina nakon započinjanja terapije lenalidomidom. Slučajevi su najčešće bili zabeleženi kod pacijenata koji su uzimali istovremeno deksametazon, ili kod onih koji su prethodno primali drugu imunosupresivnu hemioterapiju. Lekari bi trebalo da u redovnim intervalima prate pacijente i razmotre PML za diferencijalnu dijagnostiku kod pacijenata kod kojih se pojavljuju novi neurološki simptomi ili se pogoršavaju postojeći, kao i kod onih sa kognitivnim ili bihejvioralnim znacima i simptomima. Pacijente bi, takođe, trebalo posavetovati da informišu partnere ili negovatelje o svojoj terapiji, jer bi oni mogli da uoče simptome kojih pacijent sam nije svestan.

Evaluacija za PML bi trebalo da bude bazirana na neurološkom ispitivanju, snimku mozga magnetnom rezonancom i analizi cerebrospinalne tečnosti na humani poliovirus (engl. *human polyomavirus- John Cunningham virus* JCV) DNK lančanom reakcijom polimeraze (engl. *polimerase chain reaction*, PCR), ili biopsijom mozga sa testiranjem na JCV.

Negativan nalaz JCV ne isključuje PML. Ukoliko ne može da se postavi alternativna dijagnoza, trebalo bi razmotriti dodatno praćenje i evaluaciju.

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

Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom

Veća učestalost pojave intolerancije (neželjene reakcije 3. ili 4. stepena, ozbiljne neželjene reakcije, obustava lečenja) zabeležena je kod pacijenata starijih od 75 godina, onih sa mijelomom u ISS stadijumu III, ECOG PS ≥ 2 ili klirenskom kreatinina CLcr < 60 mL/min kada se lenalidomid primenjuje u kombinaciji. Mora se pažljivo proceniti sposobnost pacijenata za podnošenja lenalidomida primenjivanog u kombinaciji, vodeći pritom računa o njihovoj starosti i o vrednostima III stadijuma ISS, ECOG PS ≤ 2 ili CLcr < 60 mL/min (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Katarakta

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

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

Lek Lenalidomide Grindeks sadrži boju brilijant plavo FCF (FD&C Blue 1), koja može izazvati alergijske reakcije.

Natrijum

Jedna kapsula ovog leka sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg), tj. „suštinski” je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U slučaju pacijenata sa multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid sa deksametazonom trebalo bi oprezno upotrebljavati eritropoetske lekove ili druge lekove koji mogu da povećaju rizik od tromboze, poput hormonske supstitucione terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Oralni kontraceptivi

Nije sprovedeno istraživanje interakcija sa oralnim kontraceptivima. Lenalidomid nije induktor enzima. U jednoj *in vitro* studiji sa humanim hepatocitima, lenalidomid testiran u različitim koncentracijama nije indukovao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Zbog toga se pri primeni samog lenalidomida ne očekuje indukcija koja bi dovela do smanjene efikasnosti lekova, uključujući i hormonske kontraceptive. Međutim, poznato je da deksametazon deluje kao slabi do umereni induktor CYP3A4, i verovatno može uticati i na druge enzime, kao i na 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 uticaja 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 (istovremeno lečenje sa deksametazonom). Deksametazon je slab do umeren induktor enzima i njegov uticaj na varfarin nije poznat. Tokom lečenja preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije varfarina.

Digoksin

Istovremena primena digoksina sa lenalidomidom u dozi od 10 mg jednom dnevno, povećala je plazmatsku izloženost digoksinu (0,5 mg, pojedinačna doza) za 14% uz interval pouzdanosti CI (engl. *confidence interval*) od 90% [0,52%- 28,2%]. Nije poznato da li će dejstvo biti različito u kliničkoj primeni (veće doze lenalidomida i istovremeno lečenje sa deksametazonom). Zbog toga se preporučuje praćenje koncentracije digoksina tokom lečenja lenalidomidom.

Statini

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

Deksametazon

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

Interakcije sa inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasne mere kontracepcije. Ukoliko žena lečena lenalidomidom zatrudni, lečenje se mora prekinuti i pacijentkinja mora da se uputi na pregled i savetovanje kod lekara koji je specijalizovan za oblast teratologije ili je iskusan u toj oblasti. Ukoliko partnerka muškarca koji uzima

lenalidomid zatrudni, preporučuje se da se partnerka uputi na pregled i savetovanje kod lekara koji je specijalizovan za oblast teratologije ili je iskusan u toj oblasti.

Lenalidomid je tokom lečenja prisutan u semenoj tečnosti u izuzetno malim koncentracijama, a kod zdravih ispitanika ne može se detektovati u semenoj tečnosti 3 dana nakon prekida uzimanja ove aktivne supstance (videti odeljak 5.2). Kao mera opreza i imajući u vidu posebne kategorije pacijenata sa produženim vremenom eliminacije, poput pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, svi pacijenti muškog pola koji uzimaju lenalidomid trebalo bi da upotrebljavaju kondome tokom trajanja lečenja, za vreme prekida lečenja i nedelju dana nakon završetka lečenja, ako im je partnerka trudna ili je u reproduktivnom periodu, a ne koristi kontracepciju.

Trudnoća

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata humana teratogena aktivna supstanca koja izaziva teške životno ugrožavajuće urođene anomalije.

Lenalidomid je kod majmuna izazvao malformacije slične onima koje su opisane u slučaju talidomida (videti odeljak 5.3). Zbog toga je teratogeno dejstvo lenalidomida očekivano i lenalidomid je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se lenalidomid izlučuje u majčino mleko. Zbog toga bi dojenje trebalo prekinuti za vreme lečenja lenalidomidom.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lenalidomid ima mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Prilikom upotrebe lenalidomida zabeleženi su umor, vrtoglavica, somnolencija, vertigo i zamućen vid. Zbog toga se preporučuje oprez prilikom vožnje ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Primenjen je konzervativni pristup za utvrđivanje neželjenih reakcija u istraživanju CALGB 100104. Neželjene reakcije opisane u Tabeli 1 obuhvatale su događaje nakon HDM/ASCT kao i događaje iz perioda terapije održavanja. Druga analiza koja je identifikovala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje da učestalosti opisane u Tabeli 1 mogu da budu veće od stvarno zabeleženih u periodu terapije održavanja. U istraživanju IFM 2005-02 neželjene reakcije su bile samo iz perioda terapije održavanja.

Ozbiljne neželjene reakcije koje su češće primećena ($\geq 5\%$) prilikom primene terapije održavanja lenalidomidom nego prilikom primene placeba su bile:

- pneumonije (10,6% kombinovanI termin), na osnovu IFM 2005-02;
- infekcija pluća (9,4% [9,4% nakon početka terapije održavanja]), na osnovu CALGB 100104.

U istraživanju IFM 2005-02, neželjene reakcije zabeležene češće prilikom primene terapije održavanja lenalidomidom u poređenju sa primenom placeba bile su: neutropenija (60,8%), bronhitis (47,4%), dijareja (38,9%), nazofaringitis (34,8%), mišićni spazam (33,4%), leukopenija (31,7%), astenija (29,7%), kašalj (27,3%), trombocitopenija (23,5%), gastroenteritis (22,5%) i pireksija (20,5%).

U istraživanju CALGB 100104, neželjene reakcije zabeležene češće prilikom primene terapije održavanja lenalidomidom nego prilikom primene placeba bile su neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), dijareja (54,5% [46,4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcija gornjeg respiratornog trakta (26,8% [26,8%]), umor (22,8% [17,9%]), leukopenija (22,8% [18,8%]) i anemija (21,0% [13,8%]).

Pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelom koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom

U istraživanju SWOG S0777, ozbiljne neželjene reakcije koje su zabeležene češće ($\geq 5\%$) prilikom primene terapije lenalidomidom u kombinaciji sa intravenskom primenom bortezomiba i deksametazona nego prilikom terapije lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom bile su:

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

Neželjene reakcije koje su zabeležene češće prilikom primene lenalidomida u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom nego prilikom primene lenalidomida u kombinaciji sa deksametazonom su bile: umor (73,7%), periferna neuropatija (71,8%), trombocitopenija (57,6%), konstipacija (56,1%), hipokalcemija (50,0%).

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

Ozbiljne neželjene reakcije koje su zabeležene češće ($\geq 5\%$) prilikom primene lenalidomida u kombinaciji sa niskom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego prilikom primene kombinacije melfalana, prednizona i talidomida (MPT) bile su:

- pneumonija – zapaljenje pluća (9,8%);
- bubrežna insuficijencija (uključujući akutnu insuficijenciju) (6,3%).

Neželjene reakcije zabeležene češće prilikom primene Rd ili Rd18 nego prilikom primene MPT bile su: dijareja (45,5%), umor (32,8%), bol u leđima (32,0%), astenija (28,2%), insomnija (27,6%), osip (24,3%), smanjen apetit (23,1%), kašalj (22,7%), pireksija (21,4%) i spazam mišića (20,5%).

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

Ozbiljne neželjene reakcije koje su zabeležene češće ($\geq 5\%$) prilikom primene kombinacije melfalana, prednizona i lenalidomida nakon čega je usledila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili prilikom primene kombinacije melfalana, prednizona i lenalidomida nakon čega je sledila primena placeba (MPR+p), nego prilikom primene kombinacije melfalana, prednizona i placeba nakon čega je sledila primena placeba (MPp+p), a bile su:

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

Neželjene reakcije koje su zabeležene češće prilikom primene MPR+R ili MPR+p nego prilikom primene MPp+p bile su: neutropenija (83,3%), anemija (70,7%), trombocitopenija (70,0%), leukopenija (38,8%), konstipacija (34,0%), dijareja (33,3%), osip (28,9%), pireksija (27,0%), periferni edem (25,0%), kašalj (24,0%), smanjen apetit (23,7%) i astenija (22,0%).

Multipli mijelom: pacijenti sa najmanje jednom prethodnom terapijom

U dve placebo kontrolisane studije faze III, 353 pacijenata sa multiplim mijelomom bilo je izloženo kombinaciji lenalidomid/deksametazon, a 351 pacijent kombinaciji placebo/deksametazon.

Najozbiljnije neželjene reakcije koje su češće beležene prilikom primene kombinacije lenalidomid/deksametazon nego prilikom primene kombinacije placebo/deksametazon, bile su:

- venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija) (videti odeljak 4.4);
- neutropenija 4. stepena (videti odeljak 4.4).

Zabeležene neželjene reakcije, koje su se u objedinjenim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i MM-010) češće javljale prilikom primene terapije lenalidomidom i deksametazonom nego terapije placebo i deksametazonom, bile su: umor (43,9%), neutropenija (42,2%), zatvor (40,5%), proliv (38,5%), grčevi u mišićima (33,4%), anemija (31,4%), trombocitopenija (21,5%) i osip (21,2%).

Mijelodisplastični sindromi

Sveukupni bezbednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima zasniva se na podacima za ukupno 286 pacijenata uključenih u jednu studiju faze II i jednu studiju faze III (videti odeljak 5.1). U fazi II svih 148 pacijenata lečeno je lenalidomidom. Tokom dvostruko slepe faze studije faze III, 69 pacijenata primalo je lenalidomid 5 mg, 69 lenalidomid 10 mg, a 67 pacijenata primalo je placebo.

Većina neželjenih reakcija je imala tendenciju da se javlja tokom prvih 16 nedelja terapije lenalidomidom.

Ozbiljne neželjene reakcije uključuju:

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

U studiji faze III najčešće beležene neželjene reakcije, češće u grupama koje su primale lenalidomid u poređenju sa kontrolnom grupom, bile su: neutropenija (76,8%), trombocitopenija (46,4%), dijareja (34,8%), konstipacija (19,6%), mučnina (19,6%), pruritus (25,4%), osip (18,1%), umor (18,1%) i mišićni spazam (16,7%).

Mantle ćelijski limfom

Sveukupni bezbednosni profil lenalidomida kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom zasniva se na podacima za ukupno 254 pacijenata koji su bili uključeni u randomizovano, kontrolisano ispitivanje faze II MCL-002.

Osim toga, u Tabeli 4 prikazane su i neželjene reakcije na lekove iz dodatne studije MCL-001.

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

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

Najčešće zabeležene neželjene reakcije koje su se u istraživanju MCL-002 pojavljivale češće u grupi koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj grupi bile su: neutropenija (50,9%), anemija (28,7%), dijareja (22,8%), umor (21,0%), konstipacija (17,4%), pireksija (16,8%) i osip (uključujući i alergijski dermatitis) (16,2%).

U studiji MCL-002 zabeleženo je sveukupno očigledno povećanje broja preuranjenih smrti (u roku od 20 nedelja). Pacijenti sa velikim opterećenjem tumorskom masom na početku lečenja, izloženi su većem riziku od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u grupi koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj grupi. U roku od 52 nedelje podaci za iste grupe iznosili su 32/81 (39,5%), odnosno 6/28 (21%) (videti odeljak 5.1).

Tokom 1. ciklusa lečenja, u grupi koja je primala lenalidomid obustavljena je terapija kod 11/81 (14%) pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom, u poređenju sa 1/28 (4%) pacijenata u kontrolnoj grupi. Glavni razlog te obustave lečenja kod pacijenata sa velikim opterećenjem tumorskom masom tokom 1. ciklusa u grupi lečenoj lenalidomidom bili su neželjeni događaji; 7/11 (64%).

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

Folikularni limfom

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

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

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

- pneumonija (2,7%)

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata lečenih lenalidomidom navedene su u nastavku prema klasifikaciji sistema organa i kategoriji učestalosti. U okviru svake kategorije učestalosti neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost neželjenih reakcija je definisana u skladu sa sledećom klasifikacijom: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U tabelama koje slede neželjene reakcije su navedene u okviru odgovarajuće kategorije prema najvećoj učestalosti zabeleženoj u nekoj od glavnih kliničkih studija.

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

Tabela u nastavku izvedena je iz podataka prikupljenih tokom studija u kojima su pacijenti sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom i sprovedenom autolognom transplantacijom matičnih ćelija lečeni terapijom održavanja lenalidomidom. Podaci nisu bili prilagođeni za duže trajanje lečenja u grupama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti u odnosu na grupe koje su primale placebo u pivotalnim studijama multiplog mijeloma (videti odeljak 5.1).

Tabela 1. Neželjene reakcije na lek prijavljene tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih terapijom održavanja lenalidomidom

MedDRA klasifikacija sistema organa/Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> pneumonije ^{◊, a} , infekcija gornjeg respiratornog trakta, neutropenijska infekcija, bronhitis [◊] , influenza [◊] , gastroenteritis [◊] , sinuzitis, nazofaringitis, rinitis <u>Često</u> infekcija [◊] , infekcija urinarnog trakta ^{◊,*} , infekcija donjeg respiratornog trakta, infekcija pluća [◊]	<u>Veoma često</u> pneumonije ^{◊, a} , neutropenijska infekcija <u>Često</u> sepsa ^{◊, b} , bakterijemija, infekcija pluća [◊] , bakterijska infekcija donjeg respiratornog trakta, bronhitis [◊] , influenza [◊] , gastroenteritis [◊] , herpes zoster [◊] , infekcija [◊]
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> Mijelodisplastični sindrom ^{◊*}	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^, ◊} , febrilna neutropenija ^{^, ◊} , trombocitopenija ^{^, ◊} , anemija, leukopenija [◊] , limfopenija	<u>Veoma često</u> neutropenija ^{^, ◊} , febrilna neutropenija ^{^, ◊} , trombocitopenija ^{^, ◊} , anemija, leukopenija [◊] , limfopenija <u>Često</u> pancitopenija [◊]
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Hipokalemija	<u>Često</u> Hipokalemija, dehidracija

Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Parestezija <u>Često</u> Periferna neuropatija ^c	<u>Često</u> Glavobolja
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Plućna embolija ^{o,*}	<u>Često</u> Duboka venska tromboza ^{^,o,d}
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Kašalj <u>Često</u> Dispneja ^o , rinoreja	<u>Često</u> Dispneja ^o
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina <u>Često</u> povraćanje, bol u gornjem abdomenu	<u>Često</u> Dijareja, povraćanje, mučnina
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Veoma često</u> Poremećene vednosti funkcionalnih testova jetre	<u>Često</u> Poremećene vednosti funkcionalnih testova jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osip, suvoća kože	<u>Često</u> Osip, svrab
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazam <u>Često</u> Mijalgija, bol u mišićima i kostima	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, astenija, pireksija	<u>Često</u> Umor, astenija

^o Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija

* Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije na lekove.

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija.

a „Pneumonije“ je kombinovani pojam za neželjene događaje koji uključuje sledeće preporučene pojmove: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje Pneumocystis jirovecii, pneumonija, pneumonija koju uzrokuje Klebsiella, pneumonija koju uzrokuje Legionella, mikoplazmatska pneumonija, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj funkcije pluća, pneumonitis.

b Kombinovani pojam za neželjene događaje „sepsa“ uključuje sledeće preporučene pojmove: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa.

c Kombinovani pojam za neželjene događaje „periferna neuropatija“ uključuje sledeće preporučene pojmove: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija.

d Kombinovani pojam za neželjene događaje „duboka venska tromboza“ uključuje sledeće preporučene pojmove: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza.

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija za kombinovanu terapiju kod multiplog mijeloma

Tabela u nastavku izvedena je iz podataka prikupljenih tokom istraživanja u kojima je multipli mijelom lečen kombinovanom terapijom. Podaci pivotalnih studija multiplog mijeloma nisu bili prilagođeni za duže trajanje lečenja u grupama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti u odnosu na one koje su primale komparator (videti odeljak 5.1).

Tabela 2. Neželjene reakcije na lek prijavljene tokom kliničkih studija kod pacijenata sa multiplim mijelomom lečenih lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom, sa deksametazonom ili sa melfalanom i prednizonom

MedDRA klasifikacija sistema organa/Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<p><u>Veoma često</u> Pneumonije^{◊,◊◊}, infekcija gornjeg respiratornog trakta, bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊], neutropenijska infekcija, bronhitis[◊], rinitis</p> <p><u>Često</u> Sepsa^{◊,◊◊}, infekcija pluća^{◊◊}, infekcija urinarnog trakta^{◊◊}, sinuzitis[◊]</p>	<p><u>Često</u> Pneumonije^{◊,◊◊}, bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], celulitis[◊], sepsa^{◊,◊◊}, infekcija pluća^{◊◊}, bronhitis[◊], infekcije respiratornog trakta^{◊◊}, infekcija urinarnog trakta^{◊◊}, infektivni enterokolitis</p>
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<p><u>Povremeno</u> karcinom bazalnih ćelija^{^,◊}, kancer skvamoznih ćelija kože^{^,◊,*}</p>	<p><u>Često</u> akutna mijeloidna leukemija[◊], mijelodisplastični sindrom[◊], karcinom skvamoznih ćelija kože^{^,◊,**}</p> <p><u>Povremeno</u> akutna leukemija T-ćelija[◊], karcinom bazalnih ćelija^{^,◊}, sindrom lize tumora</p>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<p><u>Veoma često</u> Neutropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], hemoragijski poremećaj[^], leukopenije, limfopenije</p> <p><u>Često</u> Febrilna neutropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊]</p> <p><u>Povremeno</u> Hemoliza, autoimunska hemolitična anemija, hemolitička anemija</p>	<p><u>Veoma često</u> Neutropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], leukopenija, limfopenija</p> <p><u>Često</u> Febrilna neutropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊], hemolitička anemija</p> <p><u>Povremeno</u> Hiperkoagulacija, koagulopatija</p>
Poremećaji imunskog sistema	<p><u>Povremeno</u> Preosetljivost[^]</p>	
Endokrini poremećaji	<p><u>Često</u> Hipotireoidizam</p>	

Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Hipokalemija ^{◊,◊◊} , hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcemija [◊] , hiponatremija [◊] , dehidracija ^{◊◊} , smanjen apetit ^{◊◊} , smanjenje telesne mase <u>Često</u> hipomagnezija, hiperurikemija, hiperkalcemija ⁺	<u>Često</u> hipokalemija ^{◊,◊◊} , hiperglikemija, hipokalcemija [◊] , dijabetes melitus [◊] , hipofosfatemija, hiponatremija [◊] , hiperurikemija, giht, dehidracija ^{◊◊} , smanjen apetit ^{◊◊} , smanjenje telesne mase
Psihijatrijski poremećaji	<u>Veoma često</u> Depresija, nesanica <u>Povremeno</u> Gubitak libida	<u>Često</u> Depresija, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Periferne neuropatije ^{◊◊} , paraestezija, vrtoglavica ^{◊◊} , tremor, disgeuzija (poremećaj osećaja čula ukusa), glavobolja <u>Često</u> ataksija, poremećaj ravnoteže, sinkopa (iznenadni trenutni gubitak svesti) ^{◊◊} , neuralgija, dizestezija	<u>Veoma često</u> Periferna neuropatija ^{◊◊} <u>Često</u> cerebrovaskularni događaj [◊] , vrtoglavica ^{◊◊} , sinkopa ^{◊◊} (iznenadni trenutni gubitak svesti), neuralgija <u>Povremeno</u> intrakranijalno krvarenje [^] , tranzitorni ishemijski atak, cerebralna ishemija
Poremećaji oka	<u>Veoma često</u> Katarakta, zamućen vid <u>Često</u> Smanjena oštrina vida	<u>Često</u> Katarakta <u>Povremeno</u> Slepilo
Poremećaji uha i lavirinta	<u>Često</u> Gluvoća (uključujući hipoakuziju), tinitus	
Kardiološki poremećaji	<u>Često</u> Atrijalna fibrilacija ^{◊,◊◊} , bradikardija <u>Povremeno</u> aritmija, produženje QT intervala, atrijalni flater, ventrikularne ekstrasistole	<u>Često</u> infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^,◊} , atrijalna fibrilacija [◊] , kongestivna srčana insuficijencija [◊] , tahikardija, srčana insuficijencija ^{◊,◊◊} , ishemija miokarda [◊]

Vaskularni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> venski tromboembolijski događaji[^], predominantno duboka venska tromboza i plućna embolija^{^,◊,◊◊}, hipotenzija^{◊◊}</p> <p><u>Često</u> hipertenzija, ekhimoza[^]</p>	<p><u>Veoma često</u> venski tromboembolijski događaji[^], predominantno duboka venska tromboza i plućna embolija^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Često</u> Vaskulitis, hipotenzija^{◊◊}, hipertenzija</p> <p><u>Povremeno</u> Ishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog venskog sinusa</p>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> Dispneja^{◊,◊◊}, epistaksa[^], kašalj</p> <p><u>Često</u> Disfonija</p>	<p><u>Često</u> Respiratorni distress sindrom[◊], dispneja^{◊,◊◊}, Oštar bol u grudima^{◊◊}, hipoksija^{◊◊}</p>
Gastrointestinalni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> Dijareja^{◊,◊◊}, konstipacija[◊], bol u abdomenu^{◊◊}, mučnina, povraćanje^{◊◊}, dispepsija, suva usta, stomatitis (zapaljenje sluzokože usta)</p> <p><u>Često</u> Gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje iz desni)^{^,◊◊}, disfagija</p> <p><u>Povremeno</u> Kolititis, zapaljenje slepog creva</p>	<p><u>Često</u> Gastrointestinalno krvarenje^{^,◊,◊◊}, blaga opstrukcija creva[◊], dijareja^{◊◊}, konstipacija[◊], bol u abdomenu^{◊◊}, mučnina, povraćanje^{◊◊}</p>
Hepatobilijarni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> Povećane vrednosti alanin aminotferaza (ALT), Povećane vrednosti aspartat aminotferaza (AST)</p> <p><u>Često</u> Hepatocelularna povreda^{◊◊}, poremećene vrednosti funkcionalnih testova jetre[◊], hiperbilirubinemija</p> <p><u>Povremeno</u> Insuficijencija jetre[^]</p>	<p><u>Često</u> Holestaza[◊], hepatoksičnost, hepatocelularna povreda^{◊◊}, Povećane vrednosti alanin aminotferaza, poremećene vrednosti funkcionalnih testova jetre[◊]</p> <p><u>Povremeno</u> Insuficijencija jetre[^]</p>

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi ^{◊◊} , pruritus <u>Često</u> Urtikarija, hiperhidroza, suvoća kože, hiperpigmentacija kože, ekcem, eritem <u>Povremeno</u> Osip uzrokovan lekom praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{◊◊} , promena boje kože, reakcije fotosenzitivnosti	<u>Često</u> Osipi ^{◊◊} <u>Povremeno</u> Osip uzrokovan lekom praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima ^{◊◊}
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićna slabost ^{◊◊} , mišićni spazam, bol u kostima [◊] , bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}), bol u ekstremitetima, mijalgija, artralgiya [◊] <u>Često</u> Oticanje zglobova	<u>Često</u> Mišićna slabost ^{◊◊} , bol u kostima [◊] , bol i nelagodnost u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima ^{◊,◊◊}) <u>Povremeno</u> Oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>Veoma često</u> Insuficijencija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju) ^{◊,◊◊} <u>Često</u> Hematurija ^, retencija urina, urinarna inkontinencija <u>Povremeno</u> Stečeni Fankonijev sindrom	<u>Povremeno</u> Nekroza bubrežnih tubula
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<u>Često</u> Erektilna disfunkcija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor ^{◊,◊◊} , edem (uključujući periferni edem), pireksija ^{◊,◊◊} , astenija, sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, mijalgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju i rigore) <u>Često</u> Bol u grudima ^{◊,◊◊} , letargija	<u>Veoma često</u> Umor ^{◊,◊◊} <u>Često</u> Periferni edem, pireksija ^{◊,◊◊} , astenija
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi (ALP) <u>Često</u> Povećana vrednost C-reaktivnog proteina	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Često</u> Padovi, kontuzija^	

◊◊ Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezomibom i deksametazonom.

^ Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija.

◊ Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne neželjene reakcije kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom, ili sa melfalanom i prednizonom.

+ Odnosi se samo na ozbiljne neželjene reakcije na lekove.

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

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

Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija za monoterapiju

Tabela u nastavku izvedena je iz podataka prikupljenih tokom glavnih studija u kojima su mijelodisplastični sindromi i mantle ćelijski limfom lečeni monoterapijom.

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

Klasa sistema organa / preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije)◊	<u>Veoma često</u> Pneumonija◊ <u>Često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući i oportunističke infekcije)◊, bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija ^{^,◊} , neutropenija ^{^,◊} , leukopenije	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija ^{^,◊} , neutropenija ^{^,◊} , leukopenije <u>Često</u> Febrilna neutropenija ^{^,◊}
Endokrini poremećaji	<u>Veoma često</u> Hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Smanjen apetit <u>Često</u> Preopterećenje gvoždem, smanjena telesna masa	<u>Često</u> Hiperglikemija◊, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		<u>Često</u> Promena raspoloženja◊,~
Poremećaji nervnog sistema	<u>Veoma često</u> Vrtoglavica, glavobolja <u>Često</u> Parestezija	
Kardiološki poremećaji		<u>Često</u> Akutni infarkt miokarda ^{^,◊} , atrijalna fibrilacija◊, srčana insuficijencija◊

Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Hipertenzija, hematom	<u>Često</u> Venski tromboembolijski događaji, predominantna duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^,◊}
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Epistaksa [^]	
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja [◊] , bol u abdomenu (uključujući gornji deo abdomena), mučnina, povraćanje, konstipacija <u>Često</u> Suva usta, dispepsija	<u>Često</u> Dijareja [◊] , mučnina, zubobolja
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Često</u> Poremećene vrednosti funkcionalnih testova jetre	<u>Često</u> Poremećene vrednosti funkcionalnih testova jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi, suva koža, pruritus	<u>Često</u> Osipi, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazam, mišićno-koštani bol (uključujući bol u leđima [◊] i bol u ekstremitetima), artralgija, mijalgija	<u>Često</u> Bol u leđima [◊]
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> Insuficijencija bubrega [◊]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mijalgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju)	<u>Često</u> Pireksija
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		<u>Često</u> Padovi

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

[◊] Neželjeni događaji prijavljeni kao ozbiljne neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma.

~ U studiji faze III mijelodisplastičnih sindroma, promena raspoloženja prijavljena je kao česta ozbiljna neželjena reakcija; nije prijavljeno kao neželjeni događaj 3. ili 4. stepena.

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

Algoritam koji je primenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

- Istraživanje faze III mijelodisplastičnih sindroma (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 su se pojavili kao posledica lečenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo u grupi lečenoj lenalidomidom i da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 2%.
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena koji su se pojavili kao posledica lečenja kod 1% ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%.
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji su se pojavili kao posledica lečenja kod 1% ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%.

- Istraživanje faze II mijelodisplastičnih sindroma
 - Svi neželjeni događaji koji su se pojavili kao posledica lečenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo lečeno lenalidomidom.
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena koji su se pojavili kao posledica lečenja kod 1% ispitanika lečenih lenalidomidom.
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji su se pojavili kao posledica lečenja kod 1% ispitanika lečenih lenalidomidom

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

MedDRA klasifikacija sistema organa/ Preporučeni termin	Sve neželjene reakcije / učestalost	Neželjene reakcije na lek 3. do 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Veoma često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) nazofaringitis, pneumonija <u>Često</u> Sinuzitis	<u>Često</u> Bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije), pneumonija
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> Reakcija razbuktavanja tumora	<u>Često</u> Reakcija razbuktavanja tumora, kancer skvamoznih ćelija kože [^] , karcinom bazalnih ćelija [^]
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija [^] , neutropenija [^] , leukopenije [^] , anemija <u>Često</u> Febrilna neutropenija [^]	<u>Veoma često</u> Trombocitopenija [^] , neutropenija [^] , anemija <u>Često</u> Febrilna neutropenija [^] , leukopenije
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Veoma često</u> Smanjen apetit, smanjenje telesne mase, hipokalemija <u>Često</u> Dehidracija [^]	<u>Često</u> Dehidracija [^] , hiponatremija, hipokalcemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	<u>Često</u> Disgeuzija (poremećaj čula ukusa), glavobolja, periferna neuropatija	<u>Često</u> Periferna senzorna neuropatija, letargija
Poremećaji uha i lavirinta	<u>Često</u> Vertigo	
Kardiološki poremećaji		<u>Često</u> Infarkt miokarda (uključujući akutni) [^] , srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	<u>Često</u> Hipotenzija [^]	<u>Često</u> Duboka venska tromboza [^] , plućna embolija [^] , hipotenzija [^]
Respiratorni, torakalni i	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>

medijastinalni poremećaji	Dispneja [◇]	Dispneja [◇]
Gastrointestinalni poremećaji	<u>Veoma često</u> Dijareja [◇] , mučnina [◇] , povraćanje [◇] , konstipacija <u>Često</u> Bol u abdomenu [◇]	<u>Često</u> Dijareja [◇] , bol u abdomenu [◇] , konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Veoma često</u> Osipi (uključujući alergijski dermatitis), pruritus <u>Često</u> Noćna znojenja, suva koža	<u>Često</u> Osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Veoma često</u> Mišićni spazam, bol u leđima <u>Često</u> Artralgija, bol u ekstremitetima, mišićna slabost [◇]	<u>Često</u> Bol u leđima, mišićna slabost [◇] , artralgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<u>Često</u> Insuficijencija bubrega [◇]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Umor, astenija [◇] , periferni edem, sindrom bolesti nalik gripu (uključujući pireksiju [◇] , kašalj) <u>Često</u> Jeza	<u>Često</u> Pireksija [◇] , astenija [◇] , umor

[^] Videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija

[◇] Prijavljeni neželjeni događaji opisani kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima mantle ćelijskog limfoma. Algoritam primenjen kod mantle ćelijskog limfoma:

- Kontrolisana studija mantle ćelijskog limfoma faze II
 - Svi neželjeni događaji koji su se pojavili kao posledica lečenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo u grupi lečenoj lenalidomidom i da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 2%.
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena koji su se pojavili kao posledica lečenja kod $\geq 1\%$ ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 1,0%.
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji koji su se pojavili kao posledica lečenja kod $\geq 1\%$ ispitanika u grupi lečenoj lenalidomidom, s tim da je razlika u srazmernom delu ispitanika između grupe koja je primala lenalidomid i kontrolne grupe iznosila najmanje 1,0%.
- Studija mantle ćelijskog limfoma faze II na jednoj grupi
 - Svi neželjeni događaji nastali tokom lečenja kod $\geq 5\%$ ispitanika.
 - Svi neželjeni događaji 3. ili 4. stepena nastali tokom lečenja, a zabeleženi su kod 2 ili više ispitanika.
 - Svi ozbiljni neželjeni događaji nastali tokom lečenja, a zabeleženi kod 2 ili više ispitanika.

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

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

Tabela 5. Neželjena dejstva leka prijavljena u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa folikularnim

limfomom lečenih lenalidomidom

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

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<p><u>Veoma često</u> dispneja[◇] kašalj</p> <p><u>Često</u> Orofaringealni bol disfonija</p>	<p><u>Često</u> dispneja[◇]</p>
Gastrointestinalni poremećaji	<p><u>Vrlo često</u> Bol u abdomenu[◇], dijareja, konstipacija, mučnina, povraćanje, dispepsija</p> <p><u>Često</u> Bol u gornjem abdomenu, stomatitis, suva usta</p>	<p><u>Često</u> Bol u abdomenu[◇], dijareja, konstipacija, stomatitis</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><u>Vrlo često</u> Osip[*], pruritus</p> <p><u>Često</u> Suva koža, noćna znojenja, eritem</p>	<p><u>Često</u> Osip[*], pruritus</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<p><u>Veoma često</u> Mišićni spazmi, bol u leđima, artralgija</p> <p><u>Često</u> Bol u ekstremitetima, mišićna slabost, mišićno-koštani bol, mijalgija, bol u vratu</p>	<p><u>Često</u> Mišićna slabost, bol u vratu</p>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		<p><u>Često</u> Akutno oštećenje funkcije</p>

		bubrega ^o
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Veoma često</u> Pireksija, umor, astenija, periferni edem <u>Često</u> Slabost, jeza	<u>Često</u> Umor, astenija
Ispitivanja	<u>Veoma često</u> Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze <u>Često</u> smanjena telesna masa, povećanje koncentracije bilirubina u krvi	

[^] videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

Algoritam primenjen kod folikularnog limfoma:

Kontrolisano ispitivanje faze 3:

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

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

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

Ispitivanje folikularnog limfoma sa jednom grupom, faze 3:

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

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

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

◇ neželjena doejstva prijavljena kao ozbiljna u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma

+ Primjenjuje se samo na ozbiljna neželjena dejstva leka

* Osip uključuje preporučene termine: osip i makulopapularni osip

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

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

Sažet tabelarni prikaz neželjenih reakcija prijavljenih nakon stavljanja leka u promet

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

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

MedDRA klasifikacija sistema organa / Preporučeni termin	Sva neželjena dejstva lekova/učestalost	Neželjena dejstva leka 3. i 4. stepena/učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Nije poznato</u> Virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster i hepatitisa B	<u>Nepoznato</u> Virusne infekcije, uključujući reaktivacije virusa herpes zoster i hepatitisa B

Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i		<u>Retko</u> Sindrom lize tumora
---	--	-------------------------------------

polipe)		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<u>Nepoznato</u> Stečena hemofilija	
Poremećaji imunskog sistema	<u>Retko</u> Anafilaktička reakcija [^] <u>Nepoznato</u> Odbacivanje transplantiranog organa	<u>Retko</u> Anafilaktička reakcija [^]
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> Hipertireoidizam	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<u>Povremeno</u> Plućna hipertenzija	<u>Retko</u> Plućna hipertenzija <u>Nepoznato</u> Intersticijalni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji		<u>Nepoznato</u> Pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog creva) [^]
Hepatobilijarni poremećaji	<u>Nepoznato</u> Akutna insuficijencija jetre [^] toksični hepatitis [^] citolitički hepatitis [^] holestatski hepatitis [^] mešoviti citolitički/holestatski hepatitis [^]	<u>Nepoznato</u> Akutna insuficijencija jetre [^] toksični hepatitis [^]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<u>Povremeno</u> Angioedem <u>Retko</u> Stevens-Johnson-ov sindrom [^] toksična epidermalna nekroliza [^] <u>Nepoznato</u> Leukocitoklastični vaskulitis, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima [^]

[^]videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih dejstava

Opis odabranih neželjenih reakcija

Teratogenost

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Poznato je da je talidomid humana teratogena aktivna supstanca koja uzrokuje teške urođene anomalije životno ugrožavajuće. Lenalidomid je kod majmuna izazivao malformacije slične onima koje su opisane sa talidomidom (videti odeljke 4.6 i 5.3). Ukoliko se lenalidomid uzima tokom trudnoće, očekuje se teratogeno dejstvo lenalidomida na ljude.

Neutropenija i trombocitopenija

- Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih

ćelija lećeni terapijom odrţavanja lenalidomidom

Terapija odrţavanja lenalidomidom nakon autologne transplantacije matićnih ćelija povezana je sa većom ućestalošću neutropenije 4. stepena u poređenju sa terapijom odrţavanja placebo (32,1% prema 26,7% [16,1% prema 1,8% nakon poćetka terapije odrţavanja] u studiji CALGB 100104 i 16,4% prema 0,7% u studiji IFM 2005-02). Neutropenija kao neţeljeni događaj nastao tokom lećenja, dovela je do prestanka primene lenalidomida kod 2,2% pacijenata u studiji CALGB 100104 i 2,4% pacijenata u studiji IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stepena zabeleţena je sa slićnom ućestalošću u grupama na terapiji odrţavanja lenalidomidom u poređenju sa grupama na terapiji odrţavanja placebo u obe studije (0,4% prema 0,5% [0,4% prema 0,5% nakon poćetka terapije odrţavanja] u studiji CALGB 100104 i 0,3% prema 0% u studiji IFM 2005-02).

Terapija odrţavanja lenalidomidom nakon autologne transplantacije matićnih ćelija povezana je sa većom ućestalošću pojave trombocitopenije 3. i 4. stepena u poređenju sa terapijom odrţavanja placebo (37,5% prema 30,3% [17,9% prema 4,1% nakon poćetka terapije odrţavanja] u studiji CALGB 100104 i 13,0% prema 2,9% u studiji IFM 2005-02).

• Novodijagnostikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju lećeni lenalidomidom u kombinaciji sa bortezumibom i deksametazonom

Pojava neutropenije 4. stepena je u grupi RvD (lenalidomid u kombinaciji sa bortezumibom i deksametazonom) beleţena u manjoj meri nego u grupi Rd koja je primala komparator (2,7% prema 5,9%) u studiji SVOG S0777. Ućestalost pojave febrilne neutropenije 4. stepena bila je slićna u RvD grupi u poređenju sa Rd grupom (0,0% naspram 0,4%).

Trombocitopenija 3. ili 4. stepena primećena je u RvD grupi u većoj meri nego u uporednoj Rd grupi (17,2% prema 9,4%).

• Novodijagnostifikovani multipli mijelom: pacijenti koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju lećeni lenalidomidom u kombinaciji sa deksametazonom

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa manjom ućestalošću neutropenije 4. stepena (8,5% za grupe Rd i Rd18, u poređenju sa grupom koja je primala melfalan, prednizon i talidomid (MPT – 15%). Pojava febrilne neutropenije 4. stepena beleţena je retko (0,6% u grupama Rd i Rd18 u poređenju sa 0,7% u grupi MPT).

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

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

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom ućestalošću neutropenije 4. stepena (34,1% u grupama MPR+R/MPR+p) u poređenju sa grupom MPp+p (7,8%). Zabeleţena je i veća ućestalost febrilne neutropenije 4. stepena (1,7% u grupama MPR+R/MPR+p u poređenju sa 0,0% u grupi MPp+p).

Kombinacija lenalidomida sa melfalanom i prednizonom kod pacijenata sa novodijagnostikovanim multiplim mijelomom povezana je sa većom ućestalošću pojave trombocitopenije 3. i 4. stepena (40,4% u grupama MPR+R/MPR+p) u poređenju sa grupom MPp+p (13,7%).

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

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa većom ućestalošću pojave neutropenije 4. stepena (5,1% kod pacijenata lećenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 0,6% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon). Epizode febrilne neutropenije 4. stepena zabeleţene su retko (0,6% kod pacijenata lećenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

Kombinacija lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom povezana je sa većom ućestalošću pojave neutropenije 3. i 4. stepena (9,9%, odnosno 1,4% kod pacijenata lećenih lenalidomidom/deksametazonom u poređenju sa 2,3% i 0,0% kod pacijenata koji su primali placebo/deksametazon).

- Pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromima

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

- Pacijenti sa mantle ćelijskim limfomom

Lečenje lenalidomidom kod pacijenata sa mantle ćelijskim limfomom povezano je sa većom učestalošću pojave neutropenije 3. ili 4. stepena (43,7% kod pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 33,7% pacijenata kontrolnoj grupi u studiji faze II). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stepena zabeležene su kod 6,0% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 2,4% pacijenata u kontrolnoj grupi

- Pacijenti s folikularnim limfomom

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

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

Venska tromboembolija

Povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije povezan je sa primenom kombinacije lenalidomida sa deksametazonom kod pacijenata sa multiplim mijelomom, a u manjoj mjeri kod onih pacijenata koji su lečeni lenalidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednizonom ili kod pacijenata sa multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti monoterapiji lenalidomidom (videti odeljak 4.5).

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

Infarkt miokarda

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

Hemoragijski poremećaji

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

Alergijske reakcije i teške reakcije na koži

Slučajevi alergijskih reakcija uključujući angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) pri upotrebi lenalidomida. U literaturi je prijavljena i moguća unakrsna reakcija između lenalidomida i talidomida. Pacijenti sa anamnezom teškog osipa koji je povezan sa terapijom talidomidom ne smeju da primaju lenalidomid (videti odeljak 4.4).

Drugi primarni maligniteti

U kliničkim ispitivanjima kod prethodno lečenih pacijenata sa mijelomom koji su primali

lenalidomid/deksametazon u poređenju sa kontrolnim grupama, većina je prijavljivala kancer bazalnih ili skvamoznih ćelija kože.

Akutna mijeloidna leukemija

- Multipli mijelom

Slučajevi akutne mijeloidne leukemije (AML) zabeleženi su tokom kliničkih ispitivanja novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata sa koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa melfalanom ili neposredno nakon velike doze melfalana i autologne transplantacije matičnih ćelija (videti odeljak 4.4). Takvo povećanje nije zabeleženo tokom kliničkih ispitivanja novodijagnostikovanog multiplog mijeloma kod pacijenata koji su primali lenalidomid u kombinaciji sa deksametazonom, u poređenju sa talidomidom u kombinaciji sa melfalanom i prednisonom.

- Mijelodisplastični sindromi

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

U jednoj *post-hoc* analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromima procenjena dvogodišnja učestalost progresije u AML iznosila je 27,5% kod pacijenata sa pozitivnim IHC-p53 i 3,6% kod pacijenata sa negativnim IHC-p53 ($p=0,0038$). Kod pacijenata sa pozitivnim nalazom IHC-p53, niža stopa progresije bolesti u AML zabeležena je među pacijentima kod kojih je postignut odgovor nezavisno od transfuzije (11,1%) u poređenju sa onima kod kojih odgovor nije postignut (34,8%).

Poremećaji funkcije jetre

Tokom postmarketinškog perioda, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (učestalost nepoznata): akutna insuficijencija jetre i holestaza (obe sa mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mešoviti citolitički/holestatski hepatitis.

Rabdomioliza

Zabeleženi su retki slučajevi rabdomiolize, neki od njih javili su se kada je lenalidomid primenjivan sa statinom.

Poremećaji funkcije štitaste žlezde

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

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

U studiji MCL-002, reakcija razbuktavanja tumora javila se kod približno 10% pacijenata lečenih lenalidomidom u poređenju sa 0% pacijenata u kontrolnoj grupi. Većina tih događaja nastala je tokom 1. ciklusa, svi su procenjeni kao događaji povezani sa terapijom, a većina njih je bila 1. ili 2. stepena. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati kod pacijenata sa velikim međunarodnim prognostičkim indeksom za mantle ćeljski limfom (MIPI) u trenutku postavljanja dijagnoze ili kod onih koji na početku terapije imaju veliku tumorsku masu (najmanje jedna lezija čiji je najduži prečnik ≥ 7 cm). U studiji MCL-002, sindrom lize tumora zabeležen je kod po jednog pacijenata iz obe grupe lečenja. U dodatnoj studiji MCL-001, reakciju razbuktavanja tumora imalo je približno 10% ispitanika; svi zabeleženi slučajevi bili su 1. ili 2. stepena težine i za sve je procenjeno da su povezani sa terapijom. Većina događaja nastala je u 1. ciklusu lečenja. U studiji MCL-001 nisu zabeleženi slučajevi sindroma lize tumora (videti odeljak 4.4).

U studiji NHL-007, reakcija razbuktavanja tumora (TFR) je prijavljen kod 19/146 (13,0%) pacijenata koji su primali lenalidomid/rituksimab u poređenju sa 1/148 (0,7%) pacijenata u grupi koja je primala placebo/rituksimab. Većina reakcija razbuktavanja tumora (18 od 19) prijavljenih u grupi lenalidomid/rituksimab se pojavio 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 grupi u placebo/rituksimab. 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 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

Gastrointestinalne perforacije zabeležene su tokom lečenja lenalidomidom. Gastrointestinalne perforacije mogu dovesti do septičkih komplikacija i mogu biti uzrok smrtnog ishoda.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifično iskustvo u zbrinjavanju pacijenata u slučaju da se predoziraju lenalidomidom, iako su u istraživanjima raspona doza neki pacijenti bili izloženi dozama do 150 mg, a u istraživanjima pojedinačnih doza neki pacijenti su bili izloženi i dozama do 400 mg. Osnovna toksičnost koja je ograničavala dozu u tim istraživanjima bila je u osnovi hematološka. U slučaju predoziranja, savetuje se suportivna terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva, ostali imunosupresivi

ATC šifra: L04AX04

Mehanizam dejstva

Lenalidomid se direktno vezuje za cereblon, komponentu kulin-ring E3 enzimskog kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 (DDB1) koji se vezuje za oštećeno mesto dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1). U prisustvu lenalidomida, cereblon vezuje proteine supstrate Aiolos i Ikaros koji su limfoidni transkripcioni faktori, što vodi do njihove sveprisutnosti i naknadne degradacije, koja za rezultat ima citotoksična i imunomodulatorna dejstva.

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

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

Mehanizam dejstva lenalidomida takođe uključuje antineoplastična, antiangiogena, proeritropoetska i imunomodulatorna 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

Bezbednost i efikasnost lenalidomida je procenjena u šest studija faze III kod novodijagnostikovanog multiplog mijeloma i u dve studije 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 IIIb kod iNHL, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnostikovani multipli mijelom

• Terapija održavanja lenalidomidom kod pacijenata koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija

Efikasnost i bezbednost terapije održavanja lenalidomidom procenjivana je u dve multicentrične randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze 3 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 koji zahteva lečenje i bez progresije posle početne terapije.

Unutar 90-100 dana posle autologne transplantacije matičnih ćelija, pacijenti su u odnosu 1:1 slučajnim odabirom raspoređeni u grupe koje su kao terapiju održavanja primale ili lenalidomid ili placebo. Doza održavanja iznosila je 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana tokom 28-dnevnih ciklusa koji su se ponavljali (sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako nije postojala toksičnost koja bi ograničavala dozu), s tim da je lečenje trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

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

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

Rezultati preživljavanja bez progresije bolesti, nakon prethodno planirane *interim* analize, do prekida istraživanja (engl. *cut-off*), 17. decembra 2009. godine (praćenje u trajanju od 15,5 meseci), pokazali su da primena lenalidomida smanjuje rizik od progresije bolesti ili smrti za 62% (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Medijana ukupnog preživljavanja bez progresije bolesti bila je 33,9 meseci (95% CI NP, NP) u grupi koja je primala lenalidomid, u odnosu na 19,0 meseci (95% CI 16,2; 25,6) u grupi koja je primala placebo.

Korist u smislu preživljavanja bez progresije bolesti zabeležena je i u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom, kao i u podgrupi pacijenata koji nisu postigli potpuni odgovor.

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

Tabela 7: Sažeti prikaz ukupnih podataka efikasnosti

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

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

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

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

b 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

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

d p-vrednost se zasniva na nestratifikovanom *log-rang* testu Kaplan-Meier krive rizika 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 mlađi od 65 godina u vreme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih ćelija i koji su postigli najmanje jedan stabilan odgovor u vreme hematološkog oporavka smatrani su podobnim za studiju. Pacijenti su u odnosu 1:1 slučajnim odabirom raspoređeni u grupe u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 28. dana 28-dnevnog ciklusa sa povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 meseca ako se nije pojavila toksičnost koja bi ograničila dozu), posle 2 ciklusa konsolidacije lenalidomidom (25 mg na dan, od 1. do 21. dana tokom ciklusa od 28 dana). 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 je praćeno 614 pacijenata: 307 pacijenata u grupi koja je primala lenalidomid i 307 pacijenata u placebo grupi.

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

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

Povoljniji rezultati u smislu preživljavanja bez progresije bolesti bili su manji u podgrupi pacijenata sa potpunim odgovorom nego u grupi 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; NE) 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 koji ne ispunjavaju uslove za transplantaciju matičnih ćelija

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

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

Primarni parametar praćenja ishoda 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 uravnoteženi u obe grupe.

Rezultati u vezi sa PFS, prema proceni Nezavisne komisije za stručnu procenu odgovora IRAC (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), u trenutku primarne analize, do preseka istraživanja 5. novembra 2015. godine (praćenje tokom 50,6 meseci), pokazali su da je primenom RVd terapije smanjen rizik od progresije bolesti ili smrti za 24% (HR = 0,76; 95% CI 0,61, 0,94; p = 0,010). Medijana ukupnog PFS bila je 42,5 meseci (95% CI 34,0, 54,8) u grupi sa RVd terapijom, naspram 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 preživljavanja pacijenata bila 69,0 meseci, prezentovani su u tabeli 7. Korist u prilog RVd grupe primećeni su bez obzira na ispunjavanje uslova za transplantaciju matičnih ćelija.

Tabela 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Početna terapija	
	RVd (ciklusi od 3 nedelje × 8) (N = 263)	Rd (ciklusi od 4 nedelje × 6) (N = 260)
IRAC-ova procena PFS (meseci)		
Medijana ^a trajanja PFS, meseci (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Ukupno preživljavanje (meseci)		

Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	89,1 (76,1, NP)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^c	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odgovor^f – n (%)		
Ukupan odgovor: CR, VGPR, or PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Praćenje (meseci)		
Medijana ^f (min, max): svi pacijenti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval pouzdanosti; HR = odnos rizika; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; Medijana praćenja izračunata je od datuma randomizacije.

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

b Obostrani 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

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

d p-vrednost se zasniva na nestratifikovanom *log-rang* testu.

e Medijana praćenja je izračunata od datuma randomizacije.

Podaci zaključeni = 01.12.2016. godine.

Ažurirani podaci koji se odnose na 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) na 3 grupe pacijenata koji su bili stari najmanje 65 godina ili stariji, i onih koji su bili mlađi od 65 godina ali nisu bili kandidati za transplantaciju matičnih ćelija jer su je odbili ili im transplantacija matičnih ćelija nije bila dostupna zbog troškova ili iz drugih razloga. U studiji (MM-020) poređena je terapija lenalidomidom i deksametazonom (Rd) koja je primenjivana tokom 2 perioda različitog trajanja (tj. do progresije bolesti [grupa Rd] ili do 18 ciklusa u trajanju od 28 dana [72 nedelje, grupa Rd18]) sa terapijom melfalanom, 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 zemlji porekla.

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

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

kreatinina [CLcr] < 30 mL/min). Medijana starosti u sve 3 grupe iznosila je 73 godine.

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

Tabela 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS prema proceni ispitivača (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS, meseci (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e (meseci)			
Medijana ^a trajanja PFS2, meseci (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljavanje (meseci)			
Medijana ^a vremena OS, meseci (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NP)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-vrednost ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (meseci)			
Medijana ^f (min, max): svi pacijenti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijeloma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
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 (engl. *low-dose dexamethasone*); HR = odnos rizika (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna grupa za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = nezavisna komisija za stručnu procenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; max = maksimum; min = minimum; NP = nije procenjivo (engl. *not estimable*); OS = ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = delimičan odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd primenjivano do dokumentovane progresivne bolesti; Rd18 = Rd primenjivano >18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = veoma dobar delimičan odgovor (engl. *very good partial response*); vs = naspram (engl. *versus*).

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

b 95% CI interval pouzdanosti oko medijane.

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

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

e Eksploratorna krajnja tačka (PFS2)

f Medijana je univarijantna statistička mera bez prilagođavanja za cenzuru.

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

h Podaci zaključeni 24. maja 2013. god.

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

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

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

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

Tabela 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka o efikasnosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS prema proceni ispitivača (meseći)			
Medijana ^a trajanja PFS, meseci (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (meseći) [□]			
Medijana ^a trajanja PFS2, meseci (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		

MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Ukupno preživljavanje (meseći)			
Medijana ^a vremena OS, meseći (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-vrednost			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Praćenje (meseći)			
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 (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema proceni ispitivača (meseći)			
Medijana ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = odnos rizika; M = melfalan; NP = nije procenjivo; OS = ukupno preživljavanje; p = placebo; P = prednizon;

PD = progresivna bolest; PR = delimičan odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest; VGPR = veoma dobar delimičan odgovor.

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

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

Dodatne pomoćne studije novodijagnostikovanog multiplog mijeloma

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

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

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

Multipli mijelom posle najmanje jedne prethodne terapije

Efikasnost i bezbednost lenalidomida procenjujane su tokom dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe, placebo 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 pacijenata obuhvaćenih studijama MM-009 i MM-010 koji su primali lenalidomid/deksametazon, 45,6% bilo je starosti 65 godina ili više. Od ukupno 704 pacijenata koji su obuhvaćeni studijama MM-009 i MM-010, 44,6% je bilo starosti 65 godina ili više.

U obe studije, pacijenti lečeni lenalidomidom/deksametazonom (len/deks) su uzimali 25 mg lenalidomida oralno jednom dnevno od 1. do 21. dana i odgovarajuću kapsulu placeba jednom dnevno od 22. do 28. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Pacijenti koji su primali placebo/deksametazon (placebo/deks) uzimali su jednu kapsulu placeba od 1. do 28. dana tokom svakog ciklusa od 28 dana. Tokom prvih 4 ciklusa terapije, pacijenti u obe terapijske grupe dobijali su 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 prvih 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. U studiji MM-009 učestvovalo je ukupno 353 pacijenata; 177 pacijenata bilo je u grupi koja je primala len/deks, a 176 u grupi koja je primala placebo/deks. U studiji MM-010 učestvovao je ukupno 351 pacijent; 176 pacijenata bilo je u grupi koja je primala len/deks, a 175 u grupi koja je primala placebo/deks.

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

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

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

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

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

Ishod	len/deks (N = 353)	placebo/deks (N = 351)	
Vreme do događaja			HR [95% CI], p-vrednost ^a

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

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

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

Folikularni limfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

Ukupno je randomizovano 358 pacijenata koji su imali najmanje 18 godina sa histološki potvrđenim limfomom marginalne zone ili folikularnim limfomom 1, 2. ili 3. 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, imnskom 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/m² primenjivana svakih nedelju dana u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (BSA), koristeći stvarnu telesnu masu pacijenta.

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

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

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

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

su u tabeli 12.

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

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid i Rituksimab (N = 147)	Placebo i Rituksimab (N = 148)
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) (EMA cenzorska pravila)		
Medijana PFS ^a (95% CI) (meseći)	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 (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u>	118 (80,3)	82 (55,4)
95 % CI ^f	(72,9; 86,4)	(47,0; 63,6)
Potpuni odgovor^d, n (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u>	51 (34,7)	29 (19,6)
95 % CI ^f	(27,0; 43,0)	(13,5; 26,9)
Trajanje odgovora^d (medijana) (meseći)	36,6	15,5
95% CI ^a	(24,9; NP)	(11,2; 25,0)
Ukupno preživljavanje^{d,e} (OS)		
Stopa OS u 2. godini	139 (94,8)	127 (85,8)
%	(89,5; 97,5)	(78,5; 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Praćenje		
Medijana trajanja praćenja (min, max) (meseći)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

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

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

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

d Sekundarne i istraživačke mere ishoda nisu α -kontrolisane

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

f Tačan interval pouzdanosti za binomnu raspodelu.

Folikularni limfom za pacijente otporne na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

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

Tokom perioda induksijskog lečenja, pacijenti su primali lenalidomid u dozi od 20 mg od 1. do 21. dana u 28-dnevnim ciklusima koji se ponavljaju do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka ili napredovanja bolesti. Doza rituksimaba bila je 375 mg/m svake nedelje u 1. ciklusu (1, 8, 15. i 22. dan) i 1. dan svakog sledećeg 28-dnevnog ciklusa (ciklusi 3, 5, 7, 9 i 11) do 12 ciklusa terapije. Sve izračunate doze za rituksimab zasnivale su se na telesnoj površini pacijenta (BSA) i stvarnoj telesnoj težini.

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

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

	Svi ispitanici			Ispitanici sa FL-om		
	Ukupno N=187 ^a	Refraktorni na rituksimab: Da N=77	Refraktorni na rituksimab: Ne N=110	Ukupno N=148	Refraktorni na rituksimab: Da N=60	Refraktorni na rituksimab: Ne N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Broj odgovora na terapiju	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% ispitanika sa DoR^b ≥ 6 meseci (95% CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% ispitanika sa DoR^b ≥ 12 meseci (95% CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

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

^a U ovoj studiji, populacija za primarnu analizu bila je populacija u kojoj se mogla proceniti efikasnost indukcijskog lečenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja lenalidomida u lečenju svih podgrupa pedijatrijske populacije za sve podgrupe pedijatrijske populacije za stanja neoplazme zrelih B-ćelija (za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji videti odeljak 4.2).

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 je uopšteno rastvorljiviji u organskim rastvaračima, ali ispoljava najveću rastvorljivost u 0,1N HCl puferu.

Resorpcija

Lenalidomid se kod zdravih ispitanika brzo resorbuje posle oralne primene u uslovima gladovanja - natašte, a maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže između 0,5 i 2 sata nakon primene doze. Kod pacijenata, kao i kod zdravih ispitanika, vrednosti maksimalne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krive koncentracija/vreme (PIK) proporcionalno se povećavaju sa povećanjem doze. Višestruke doze ne dovode do značajne kumulacije leka. Relativne izloženosti S- i R- enantiomera lenalidomida u plazmi iznose približno 56% odnosno 44%.

Primena leka sa istovremenim unosom punomasnih i visokokaloričnih obroka kod zdravih ispitanika smanjuje obim resorpcije što dovodi do približno 20% smanjenja vrednosti površine ispod krive koncentracija/vreme (PIK) i 50% smanjenja vrednosti C_{max} u plazmi. Međutim, u glavnim studijama multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma koje su sprovedene radi registracije leka u kojima su utvrđene efikasnost i bezbednost lenalidomida, lek je primenjivan bez obzira na unos hrane. Zbog toga se lenalidomid može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Farmakokinetičke analize ispitanika ukazuju na to da je stopa oralne resorpcije lenalidomida slična kod svih pacijenata sa multiplim mijelomom.

Distribucija

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

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

Biotransformacija i eliminacija

Rezultati *in vitro* studija metabolizma kod ljudi pokazuju da se lenalidomid ne metaboliše enzimima citohroma P450, što upućuje na to da nije verovatno da će primena lenalidomida sa lekovima koji inhibiraju enzime citohroma P450 dovesti do metaboličkih interakcija lekova kod ljudi. *In vitro* studije ukazuju na to da lenalidomid nema inhibitorno dejstvo na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Zbog toga nije verovatno da će istovremena primena lenalidomida sa supstratima tih enzima prouzrokovati bilo kakve klinički značajne interakcije lekova.

In vitro studije ukazuju na to da lenalidomid nije supstrat humanog proteina rezistencije na kancer dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), proteina transportera 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) OCTN1 i OCTN2.

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

Najveći deo lenalidomida se eliminiše putem mokraće. Udeo izlučivanja putem bubrega u ukupnom klirensu kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega bio je 90%, a 4% lenalidomida eliminisano je putem stolice.

Lenalidomid se slabo metaboliše jer se 82% doze izlučuje preko urina u nepromenjenom stanju. U izlučenoj dozi 4,59% otpada na hidrosilenalidomid, a 1,83% na N-acetil-lenalidomid. Bubrežni klirens lenalidomida premašuje stopu glomerularne filtracije, te se zato makar do izvesne mere izlučuje i u aktivnom obliku.

Pri primeni doza 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.

Stariji pacijenti

Nisu sprovedene posebne kliničke studije koje bi procenile farmakokinetiku lenalidomida kod starijih pacijenata. Analize populacione farmakokinetike uključivale su pacijente čija je starost bila u opsegu od 39 do 85 godina i one ukazuju na to da starost ne utiče na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća da je funkcija bubrega smanjena, trebalo bi voditi računa o izboru doze, a preporučljivo je i praćenje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida proučavana je kod ispitanika sa funkcijom bubrega koja je bila oštećena usled stanja koja nisu bila maligne prirode. U ovoj studiji korišćene su dve metode za klasifikaciju funkcije bubrega: vrednosti klirensa kreatinina u urinu merene tokom 24 sata, i vrednost klirensa kreatinina procenjena prema *Cockcroft-Gault* formuli. Rezultati pokazuju da se vrednosti ukupnog klirensa kreatinina lenalidomida smanjuje proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije (< 50 mL/min), što dovodi do povećanja vrednosti PIK. U poređenju sa grupom sastavljenom od ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i onih sa blago oštećenom funkcijom bubrega, vrednost PIK povećala se približno 2,5 puta kod ispitanika sa umereno oštećenom funkcijom bubrega, približno 4 puta kod onih sa teško oštećenom funkcijom bubrega i približno 5 puta kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne bolesti. Poluvreme eliminacije lenalidomida povećalo se sa približno 3,5 sata kod ispitanika sa klirensom kreatinina > 50 mL/min na više od 9 sati kod ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega < 50 mL/min. Međutim, oštećenje funkcije bubrega nije promenilo reapsorpciju lenalidomida nakon oralne primene. Vrednost C_{max} bila je slična kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Približno 30% leka u telu eliminiše se tokom jednog postupka dijalize u trajanju od 4 sata. Preporučena prilagođavanja doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega opisana su u odeljku 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

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

Drugi intrinzični faktori

Farmakokinetičke analize stanovništva pokazuju da telesna masa (33- 135 kg), pol, rasa i vrsta hematološkog maligniteta (MM) nemaju efekat na klirens lenalidomida kod odraslih pacijenata koji bi bio klinički značajan.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Studije embriofetalnog razvoja su sprovedene na majmunima koji su primili lenalidomid u dozama od 0,5 do

4 mg/kg/dan. Nalazi iz ove studije ukazuju na to da je lenalidomid izazivao eksterne malformacije, uključujući neprohodan anus i malformacije na gornjim i donjim ekstremitetima (savijeni, skraćeni, nepravilno oblikovani, zarotirani i/ili ekstremiteti kojima nedostaje određeni deo, oligodaktilija i/ili polidaktilija) kod potomaka ženki majmuna koje su primale aktivnu supstancu tokom trudnoće.

Kod pojedinih fetusa uočena su i različita dejstva na unutrašnje organe (promena boje, crvena žarišta na različitim organima, mala bezbojna masa iznad atrioventrikularnog zaliska, mala žučna kesa, malformisana dijafragma).

Lenalidomid ima potencijal da izazove akutnu toksičnost; minimalne letalne doze kod glodara nakon oralne primene bile su > 2000 mg/kg/dan. Ponovljena oralna primena doza od 75, 150 i 300 mg/kg/dan kod pacova u trajanju do 26 nedelja dovela je do reverzibilnog porasta mineralizacije pijelona bubrega u slučaju primene sve tri doze, a ta pojava je bila najizraženija kod ženki. Smatra se da je nivo neuočljivog neželjenog dejstva (engl. *no observed adverse effect level* (NOAEL)) manji od 75 mg/kg/dan i približno je 25 puta veći od dnevne doze izloženosti kod ljudi na osnovu PIK izloženosti. Ponovljena oralna primena doza od 4 i 6 mg/kg/dan kod majmuna u trajanju do 20 nedelja dovela je do smrtnosti i značajne toksičnosti (znatan gubitak telesne mase, smanjeni broj eritrocita, leukocita i trombocita, krvarenje u više organa, zapaljenje gastrointestinalnog trakta, atrofija limfoidnog tkiva i koštane srži). Kontinualna oralna primena doza od 1 i 2 mg/kg dnevno kod majmunima u trajanju do 1 godine dovela je do reverzibilnih promena u celularnosti koštane srži, blagog pada odnosa mijeloidnih i eritroidnih ćelija i atrofije timusa. Blaga supresija broja leukocita zabeležena je pri dozama od 1 mg/kg/dan koje odgovaraju približno istoj dozi za ljude na osnovu poređenja PIK vrednosti.

Studije mutagenosti *in vitro* (bakterijske mutacije, humani limfociti, mišji limfom i transformacija ćelija embriona sirijskog hrčka) i *in vivo* (mikronukleus pacova) nisu otkrile nikakva dejstva koja bi bila u vezi sa primenom leka, ni na genetskom, kao ni na hromozomskom nivou. Studije karcinogenosti u vezi sa lenalidomidom nisu sprovedene.

Studije razvojne toksičnosti prethodno su sprovedene na kunićima. Tokom tih studija kunićima su davane doze od 3, 10 i 20 mg/kg/dnevno oralno. odsutnost srednjeg reznja pluća zavisna od doze leka zabeleženo je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan, a dislokacija bubrega pri dozi od 20 mg/kg/dnevno. Iako su te pojave zabeležene pri maternalno toksičnim dozama, mogle bi se pripisati direktnom dejstvu. Promene u mekom tkivu i skeletu fetusa takođe su zabeležene pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsula, tvrda

Sadržaj kapsule

Laktoza

Celuloza, mikrokristalna (E 460 (i))

Kroskarmeloza-natrijum (E 468)

Magnezijum-stearat (E 470b)

Oмотаč kapsule, tvrde

Telo omotača kapsule:

Titan-dioksid E171

Želatin

Gvožđe(III)-oksid, žuti E172

Kapa omotača kapsule:

Titan-dioksid E171

Gvožđe(III)-oksid, žuti E172

Brilijant plavo FCF (FD&C Blue) E133

Želatin

Mastilo za štampu

Šelak (E904)
Propilenglikol (E1520)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Kalijum-hidroksid (E525)
Amonijak, koncentrovani rastvor(E527)

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

Laktoza
Celuloza, mikrokristalna (E 460 (i))
Kroskarmeloza-natrijum (E 468)
Magnezijum-stearat (E 470b)

Omotač kapsule, tvrde

Telo omotača kapsule:

Titan-dioksid E171
Želatin

Kapa omotača kapsule:

Titan-dioksid E171
Želatin

Mastilo za štampu

Šelak (E904)
Propilenglikol (E1520)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Kalijum-hidroksid (E525)
Amonijak, koncentrovani rastvor(E527)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar/PVC//Al blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri 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 lenalidomid iz kapsule, tvrde 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.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon upotrebe treba vratiti farmaceutu kako bi bili

bezbedno odloženi u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

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

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsula, tvrda 515-01-00669-21-001

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsula, tvrda 515-01-00670-21-001

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

26.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2022.