

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lenalidomid Sandoz 2,5 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 5 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 7,5 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 10 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 15 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 20 mg trde kapsule  
Lenalidomid Sandoz 25 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 2,5 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 5 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 7,5 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 10 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 15 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 20 mg lenalidomida.  
Ena kapsula vsebuje 25 mg lenalidomida.

#### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 33,2 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 66,4 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 99,7 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 132,9 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 199,3 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 265,8 mg laktoze.  
Ena kapsula vsebuje 332,2 mg laktoze.

Ena kapsula vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Neprozorno belo telo in neprozorna zelena do svetlo zelena kapica, dolžine približno 14,3 mm, označena z "L9NL" in "2.5".

Neprozorno belo telo in neprozorna bela kapica, dolžine približno 18,0 mm, označene z "L9NL" in "5".

Neprozorno belo telo in neprozorna rumena kapica, dolžine približno 18,0 mm, označene z "L9NL" in "7.5".

Neprozorno rumeno telo in neprozorna zelena do svetlo zelena kapica, dolžine približno 21,7 mm, označena z "L9NL" in "10".

Neprozorno belo telo in neprozorna modra do svetlo modra kapica, dolžine približno 21,7 mm, označena z "L9NL" in "15".

Neprozorno modro do svetlo modro telo in neprozorna zelena do svetlo zelena kapica, dolžine približno 21,7 mm, označene z "L9NL" in "20".

Neprozorno belo telo in neprozorna bela kapica, dolžine približno 21,7 mm, označena z "L9NL" in "25".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Diseminirani plazmocitom

Zdravilo Lenalidomid Sandoz je v monoterapiji indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, pri katerih je bila opravljena avtologna presaditev matičnih celic.

Zdravilo Lenalidomid Sandoz je v kombinirani terapiji (glejte poglavje 4.2) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za presaditev.

Zdravilo Lenalidomid Sandoz je v kombinaciji z deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lenalidomid Sandoz mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Za vse indikacije, opisane v nadaljevanju:

- Odmerek spreminjajte na podlagi kliničnih in laboratorijskih izvidov (glejte poglavje 4.4).
- Prilagoditve odmerka med zdravljenjem in ponovnim začetkom zdravljenja so priporočene za zdravljenje trombocitopenije 3. ali 4. stopnje, nevtropenije ali drugih toksičnosti 3. ali 4. stopnje, za katere sodimo, da so povezane z lenalidomidom.
- V primeru nevtropenije je pri obravnavi bolnika treba razmisliti o uporabi rastnih faktorjev.
- Če je od pozabljenega odmerka minilo manj kot 12 ur, lahko bolnik vzame odmerek. Če je minilo več kot 12 ur, odkar je bolnik pozabil vzeti odmerek ob običajnem času, bolnik tega odmerka ne sme vzeti, ampak mora vzeti naslednji odmerek naslednji dan ob običajnem času.

#### Odmerjanje

##### **Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom (NDDP)**

*Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena avtologna presaditev matičnih celic (ASCT - autologous stem cell transplantation)*

Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom se mora pri bolnikih brez dokazanega napredovanja bolezni začeti po ustreznem hematološkem okrevanju po ASCT. Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count)  $< 1,0 \times 10^9/l$  in/ali število trombocitov  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### Priporočeni odmerek

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 10 mg peroralno enkrat na dan neprekinjeno (od 1. do 28. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih) do napredovanja bolezni ali intolerance. Po 3 ciklih vzdrževalnega zdravljenja z lenalidomidom se lahko odmerek zveča na 15 mg peroralno enkrat na dan, če ga bolnik prenaša.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

	Začetni odmerek (10 mg)	Če odmerek zvečamo (15 mg) <sup>a</sup>
Raven odmerka -1	5 mg	10 mg
Raven odmerka -2	5 mg (od 1. do 21. dne vsakih 28 dni)	5 mg
Raven odmerka -3	ni primerno	5 mg (od 1. do 21. dne vsakih 28 dni)
Odmerek naj ne bo manjši od 5 mg (od 1. do 21. dne vsakih 28 dni)		

<sup>a</sup> Po 3 ciklih vzdrževalnega zdravljenja z lenalidomidom se lahko odmerek zveča na 15 mg peroralno enkrat na dan, če ga bolnik prenaša.

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočeni potek zdravljenja
zmanjša na $< 30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom spet začnite zdravljenje z lenalidomidom pri ravni odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem naslednjem zmanjšanju pod $30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom spet začnite zdravljenje z lenalidomidom pri naslednji nižji ravni odmerka enkrat na dan

- *Nevtropenija*

Ko se število nevtrofilcev	Priporočeni potek zdravljenja <sup>a</sup>
prvič zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom spet začnite zdravljenje z lenalidomidom pri ravni odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem naslednjem zmanjšanju pod $< 0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom spet začnite zdravljenje z lenalidomidom pri naslednji nižji ravni odmerka enkrat na dan

<sup>a</sup> Če je nevtropenija edina toksičnost pri kateri koli ravni odmerka, lahko zdravnik po lastni presoji doda granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) in vzdržuje raven odmerka lenalidomida.

*Lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom do napredovanja bolezni pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev*

Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  in/ali je število trombocitov  $< 50 \times 10^9/l$ .

*Priporočeni odmerki*

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevni ciklih. Priporočeni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan, v ponavljajočih se 28-dnevni ciklih. Bolniki smejo nadaljevati z zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom do napredovanja bolezni ali intolerance.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

	lenalidomid <sup>a</sup>	deksametazon <sup>a</sup>
Začetni odmerek	25 mg	40 mg
Raven odmerka -1	20 mg	20 mg
Raven odmerka -2	15 mg	12 mg
Raven odmerka -3	10 mg	8 mg
Raven odmerka -4	5 mg	4 mg
Raven odmerka -5	2,5 mg	ni primerno

\*Odmere za obe zdravili lahko zmanjšujemo neodvisno.

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočen potek zdravljenja
zmanjša na $< 25 \times 10^9/l$  <b>vrne na <math>\geq 50 \times 10^9/l</math></b>	prekinite zdravljenje z lenalidomidom za preostali del cikla <sup>a</sup> <b>ko nadaljujete zdravljenje v naslednjem ciklu, zmanjšajte odmerek za eno raven odmerka</b>

<sup>a</sup> Če toksičnost, ki omejuje odmerek (DLT - dose limiting toxicity), nastopi po 15. dnevu cikla, prekinite zdravljenje z lenalidomidom vsaj za preostanek trenutnega 28-dnevnega cikla.

- *Nevtropenija*

Ko se število nevtrofilcev	Priporočen potek zdravljenja
prvič zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom

vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$ , kadar je nevtropenija edina ugotovljena toksičnost	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z začetnim odmerkom enkrat na dan
vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , ko ugotovite odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravniyo odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod $0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka enkrat na dan

Pri hematološki toksičnosti lahko odmerek lenalidomida spet uvedemo na naslednji višji ravni odmerka (do začetnega odmerka) po izboljšanju funkcije kostnega mozga (brez hematološke toksičnosti v vsaj 2 zaporednih ciklih: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  s številom trombocitov  $\geq 100 \times 10^9/l$  v začetku novega cikla).

*Lenalidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, ki jim sledi vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom, pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev*

Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$  in/ali je število trombocitov  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### *Priporočeni odmerek*

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 10 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih, do 9 ciklov; melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih, prednizon 2 mg/kg peroralno od 1. do 4. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Bolniki, ki dokončajo 9 ciklov ali ki niso sposobni dokončati kombiniranega zdravljenja zaradi intolerance, naj se zdravijo z monoterapijo z lenalidomidom, in sicer takole: 10 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih, ki ga dajemo do napredovanja bolezni.

#### • *Koraki za zmanjšanje odmerka*

	lenalidomid	melfalan	prednizon
Začetni odmerek	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Raven odmerka -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Raven odmerka -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Raven odmerka -3	2,5 mg	ni primerno	0,25 mg/kg

<sup>a</sup> Če je nevtropenija edina toksičnost ne glede na raven odmerka, dodajte granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) in vzdržujte raven odmerka lenalidomida.

#### • *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočen potek zdravljenja
prvič zmanjša na $< 25 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 25 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom in melfalanom z ravniyo odmerka -1
za vsako nadaljnje zmanjšanje pod $30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2 ali -3) enkrat na dan.

#### • *Nevtropenija*

Ko se število nevtrofilcev	Priporočen potek zdravljenja
prvič zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l^a$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , ko je nevtropenija edina ugotovljena toksičnost	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom pri začetnem odmerku enkrat na dan
vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , ko ugotovite odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravniyo odmerka -1 enkrat na dan

za vsako naslednje zmanjšanje pod $0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka enkrat na dan.
---	--

<sup>a</sup> Če bolnik ni prejemal zdravljenja z G-CSF, uvedite zdravljenje z G-CSF. 1. dan naslednjega cikla nadaljujte z G-CSF, če je potrebno in vzdržujte odmerek lenalidomida, če je bila nevtropenija edina DLT. Sicer v začetku naslednjega cikla odmerek zmanjšajte za eno raven.

### Diseminirani plazmocitom z vsaj eno predhodno terapijo

Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  in/ali je število trombocitov  $< 75 \times 10^9/l$  ali je, odvisno od infiltracije kostnega mozga s plazmatkami, število trombocitov  $< 30 \times 10^9/l$ .

#### Priporočeni odmerki

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Priporočeni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 4. dne, od 9. do 12. dne in od 17. do 20. dne v 28-dnevnih ciklih v prvih štirih ciklih zdravljenja, nato pa 40 mg enkrat na dan od 1. do 4. dne vsakih 28 dni.

Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora skrbno oceniti odmerek deksametazona, ki ga bo uporabil, ter ob tem upoštevati stanje in status bolezni bolnika.

#### • Koraki za zmanjšanje odmerka

Začetni odmerek	25 mg
Raven odmerka -1	15 mg
Raven odmerka -2	10 mg
Raven odmerka -3	5 mg

#### • Trombocitopenija

Ko se število trombocitov prvič zmanjša na $< 30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$ ravnimerka -1	Priporočeni potek zdravljenja prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod $30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2 ali -3) enkrat na dan. Odmerek ne zmanjšajte pod 5 mg enkrat na dan

#### • Nevtropenija

Ko se število nevtrofilcev prvič zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kadar je nevtropenija edini opaženi toksični učinek vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , kadar opazite druge hematološke toksične učinke, razen nevtropenije	Priporočeni potek zdravljenja prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom pri začetnem odmerku enkrat na dan nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na ravni odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod $0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -1, -2 ali -3) enkrat na dan odmerka ne zmanjšajte pod 5 mg enkrat na dan

#### Vse indikacije

Pri drugih toksičnostih 3. ali 4. stopnje, za katere sodite, da so povezane z lenalidomidom, prekinite zdravljenje in spet začnite z njim na naslednji nižji ravni odmerka šele, ko se bo toksičnost zmanjšala na  $\leq 2$ . stopnjo, odvisno od zdravnikove presoje.

Pri kožnem izpuščaju 2. ali 3. stopnje je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja z

lenalidomidom. Lenalidomid morate ukiniti pri angioedemu, izpuščaju 4. stopnje, eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če posumite na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN - toxic epidermal necrolysis) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi sindromi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Po ukinitvi lenalidomida zaradi teh reakcij se ne sme več začeti zdravljenja z njim.

### Posebne populacije

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Lenalidomid Sandoz se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih od rojstva do starosti 18 let zaradi pomislekov glede varnosti (glejte poglavje 5.1).

#### *Starejši*

Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2. Lenalidomid so v kliničnih preskušanjih uporabljali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, starih do 91 let (glejte poglavje 5.1).

Pri starejših bolnikih je verjetnost oslabiljenega delovanja ledvic večja, zato je treba biti pri izbiri odmerka previden in je smotrno spremljati delovanje ledvic.

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev*  
Bolnike z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, stare 75 let ali več, je treba skrbno oceniti, preden uvedemo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, starejših od 75 let, ki se zdravijo z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom, je začetni odmerek deksametazona 20 mg enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan v vsakem 28-dnevem ciklu zdravljenja.

Za bolnike, starejše od 75 let, zdravljene z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednisonom, ne predlagajo prilagajanja odmerka.

Pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, starih 75 let ali več, ki so prejeli lenalidomid, je bila večja incidenca resnih neželenih učinkov in neželenih učinkov, ki so privedli do prekinitve zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje z lenalidomidom so slabše prenašali bolniki z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, starejši od 75 let, kot mlajša populacija. Ti bolniki so pogosteje prenehali z zdravljenjem zaradi intolerance (neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje in resni neželeni dogodki) kot bolniki, mlajši od 75 let.

- *Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo*  
Odstotek bolnikov z diseminiranim plazmocitomom, starih 65 let ali več, se med skupinama, ki sta prejeli lenalidomid/deksametazon in placebo/deksametazon, ni bistveno razlikoval. Splošnih razlik v varnosti in učinkovitosti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili, vendar pa pri starejših bolnikih ni mogoče izključiti večje predispozicije.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Lenalidomid se v glavnem izloča skozi ledvice; bolniki z višjimi stopnjami ledvične okvare lahko slabše prenašajo zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pri izbiri odmerka je potrebna previdnost, priporočeno pa je tudi spremljanje delovanja ledvic.

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic in diseminiranim plazmocitomom niso potrebne prilagoditve odmerka.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno odpovedjo ledvic so na začetku zdravljenja in ves čas zdravljenja priporočene naslednje prilagoditve odmerka.

Ni izkušenj iz preskušanj faze III pri končni ledvični odpovedi (ESRD – *End Stage Renal Disease*) (CLcr < 30 ml/min, dializa je potrebna).

- *Diseminirani plazmocitom*

<b>Delovanje ledvic (CLcr)</b>	<b>Prilagoditev odmerka</b> (od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih)
Zmerna okvara ledvic ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg enkrat na dan <sup>1</sup>
Huda okvara ledvic (CLcr < 30 ml/min, dializa ni potrebna)	7,5 mg enkrat na dan <sup>2</sup> 15 mg vsak drugi dan
Končna odpoved ledvic (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dializa je potrebna)	5 mg enkrat na dan. Ob dnevih z dializo je treba odmerek dati po dializi.

<sup>1</sup> Če se bolnik ne odziva na zdravljenje in ga dobro prenaša, se lahko odmerek po dveh ciklih zveča na 15 mg enkrat na dan.

<sup>2</sup> V državah, kjer je na voljo 7,5 mg kapsula.

Po uvedbi zdravljenja z lenalidomidom se odmerek lenalidomida pri bolnikih z okvaro ledvic naknadno prilagodi glede na bolnikovo individualno prenašanje zdravljenja, kot je opisano zgoraj.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Lenalidomida niso formalno preiskovali pri bolnikih z okvaro jeter in zanje ni posebnih priporočil za odmerjanje.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Kapsule zdravila Lenalidomid Sandoz je treba jemati peroralno na načrtovane dni ob približno istem času. Kapsule se ne sme odpirati, drobiti ali žvečiti. Kapsule je treba pogoltniti cele, po možnosti z vodo, s hrano ali brez nje.

Priporočljivo je pritisniti samo na en konec kapsule, da jo odstranite iz pretisnega omota, s čimer boste zmanjšali nevarnost, da bi se kapsula deformirala ali prelomila.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nosečnice;
- ženske v rodni dobi, razen če izpolnjujejo vse pogoje programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Opozorilo o nosečnosti

Lenalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je za človeka znana teratogena učinkovina, ki povzroča hude, smrtno nevarne okvare ploda. Lenalidomid je povzročil pri opicah deformacije, ki so podobne deformacijam opisanim pri talidomidu (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri jemanju lenalidomida med nosečnostjo se pričakuje teratogeni učinek pri človeku.

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti morajo biti izpolnjeni za vse bolnice, razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi.

#### Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

Za bolnico ali partnerico moškega bolnika velja, da lahko zanosi, razen če izpolnjuje vsaj eno od naslednjih meril:

- starost  $\geq 50$  let in naravna amenoreja  $\geq 1$  leto (amenoreja po zdravljenju raka ali med dojenjem ne izključuje zmožnosti zanositve)
- prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrdi specialist ginekolog;

- predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija;
- genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

### Svetovanje

Za ženske v rodni dobi je lenalidomid kontraindiciran, razen če so izpolnjeni vsi navedeni pogoji:

- razume pričakovano tveganje za teratogene učinke pri nerojenem otroku;
- razume potrebo po zanesljivi kontracepciji, brez prekinitve, 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas zdravljenja in 4 tedne po koncu zdravljenja;
- tudi če ima ženska v rodni dobi amenorejo, mora upoštevati vsa navodila za zanesljivo kontracepcijo;
- mora biti zmožna upoštevati zanesljive kontracepcijske ukrepe;
- mora biti obveščena ter razumeti možne posledice nosečnosti in potrebo po takojšnjem posvetu, če obstaja tveganje za zanositev;
- mora razumeti potrebo, da prične z zdravljenjem, brž ko je izdan lenalidomid po negativnem testu nosečnosti;
- mora razumeti potrebo in biti pripravljena opraviti teste nosečnosti vsake 4 tedne razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov;
- mora potrditi, da razume tveganja in nujne previdnostne ukrepe, povezane z uporabo lenalidomida.

Za moške bolnike, ki jemljejo lenalidomid, so farmakokinetični podatki pokazali, da je lenalidomid med zdravljenjem prisoten v humani spermi v izredno nizkih koncentracijah, 3 dni po ukinitvi zdravila pa učinkovine v spermi zdrave osebe ni več mogoče zaznati (glejte poglavje 5.2). Kot varnostni ukrep in ob upoštevanju posebnih populacij, ki imajo podaljšan čas odstranjevanja iz telesa, na primer pri ledvični okvari, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo lenalidomid, izpolnjevati naslednje pogoje:

- morajo razumeti pričakovano tveganje za teratogene učinke, če spolno občujejo z nosečnico ali žensko v rodni dobi;
- morajo razumeti potrebo po uporabi kondoma, če spolno občujejo z nosečnico ali žensko v rodni dobi, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi če je moški imel vazektomijo), med zdravljenjem in 1 teden po prekinitvah odmerjanja in/ali prenehanju zdravljenja;
- morajo razumeti, da je treba takoj obvestiti lečečega zdravnika, če njegova partnerica zanosi, medtem ko on jemlje zdravilo Lenalidomid Sandoz ali kratek čas po tistem, ko preneha jemati zdravilo Lenalidomid Sandoz, in da je priporočljivo napotiti partnerico k zdravniku specialistu za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji zaradi ocene in svetovanja.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora pri ženskah v rodni dobi zagotoviti, da:

- bolnica upošteva vse pogoje programa za preprečevanje nosečnosti, vključno s potrditvijo, da jih ustrezno razume;
- bolnica potrdi navedene pogoje.

### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in 4 tedne po zdravljenju z lenalidomidom in celo med morebitnimi prekinitvami odmerjanja uporabljati eno zanesljivo kontracepcijsko metodo, razen če se zavežejo popolni in neprekinjeni abstinenca, ki se potrjuje vsak mesec. Če bolnica ne uporablja zanesljive kontracepcije, jo je treba napotiti k ustrezno usposobljenemu zdravniku, ki ji bo svetoval, za katero kontracepcijsko metodo naj se odloči, da jo lahko začne uporabljati.

Primeri ustreznih kontracepcijskih metod so:

- vsadek;
- intrauterini sistem (IUS), ki sprošča levonorgestrel;
- depo medroksiprogesteronacetat;
- sterilizacija jajcevodov;
- spolni odnosi samo z moškim partnerjem, ki so mu opravili vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima preiskavama sperme;
- tablete za zaviranje ovulacije le s progesteronom (t.j. dezogestrel).



Zaradi povečanega tveganja za vensko trombembolijo pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom, ki jemljejo lenalidomid v okviru kombiniranega zdravljenja, in v manjšem obsegu pri bolnicah z diseminiranim plazmocitomom, mielodisplastičnimi sindromi in limfomom plaščnih celic, ki se zdravijo z monoterapijo z lenalidomidom, uporaba kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočena (glejte tudi poglavje 4.5). Če bolnica trenutno uporablja kombinirano peroralno kontracepcijo, mora preiti na eno od zgoraj navedenih zanesljivih metod. Tveganje za vensko trombembolijo se nadaljuje 4–6 tednov po prekinitvi jemanja kombinirane peroralne kontracepcije. Pri sočasnem zdravljenju z deksametazonom se lahko zanesljivost kontracepcijskih steroidov zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Vsadki in intrauterini sistemi, ki sproščajo levonorgestrel, so povezani s povečanim tveganjem za okužbe v času vstavitve in neredne vaginalne krvavitve. Pretehtati je treba možnost uporabe profilaktičnih antibiotikov, zlasti pri bolnicah z nevtropenijo.

Intrauterini vložki, ki sproščajo baker, na splošno niso priporočljivi zaradi možnega tveganja za nastanek okužb ob času vstavitve in izgubo krvi med menstruacijo, kar lahko ogrozi bolnice z nevtropenijo ali trombocitopenijo.

### Test nosečnosti

V skladu z lokalno prakso je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom, z občutljivostjo vsaj 25 mi.e./ml, kot je opisano spodaj. Ta zahteva vključuje ženske v rodni dobi, ki upoštevajo popolno in neprekinjeno abstinenco. V idealnem primeru se test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opravijo na isti dan. Izdaja lenalidomida ženskam v rodni dobi naj bo v roku 7 dni od izdaji recepta.

### *Pred začetkom zdravljenja*

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba opraviti med posvetom, ko se predpiše lenalidomid, ali v 3 dneh pred obiskom pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, po tem, ko je bolnica vsaj 4 tedne že uporabljala zanesljivo kontracepcijo. Test mora zagotavljati, da bolnica ob začetku zdravljenja z lenalidomidom ni noseča.

### *Sledenje in konec zdravljenja*

Test nosečnosti pod zdravniškim nadzorom je treba ponoviti vsake 4 tedne, vključno s 4 tedni po koncu zdravljenja, razen v primeru potrjene sterilizacije jajcevodov. Te teste nosečnosti je treba opraviti na dan obiska pri zdravniku, ki predpiše zdravilo, ali v 3 dneh pred obiskom zdravnika.

### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da nikoli ne dajo svojega zdravila drugim in da po koncu zdravljenja vrnejo neporabljene kapsule farmacevtu za varno odstranitev.

Bolniki med zdravljenjem z lenalidomidom ali en teden po prekinitvi zdravljenja ne smejo darovati krvi.

### Izobraževalna gradiva, omejitve predpisovanja in izdajanja zdravila

Da bi bolnikom pomagali preprečiti izpostavitve ploda lenalidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalno gradivo za zdravnike, v katerem bodo poudarjena opozorila o pričakovani teratogenosti lenalidomida. Zdravniki bodo dajali nasvete o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in o potrebi testa nosečnosti. Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora opozoriti bolnike in bolnice na pričakovano teratogeno tveganje in na stroge ukrepe preprečevanja nosečnosti, kot so podrobno opisani v programu za preprečevanje nosečnosti, in nuditi bolnicam ustrezno izobraževalno brošuro za bolnike, kartico za bolnika in/ali enakovredno orodje v skladu z nacionalno uveljavljenim sistemom kartice za bolnika. Nacionalno nadzorovan sistem distribucije je bil uveljavljen v sodelovanju z vsemi pristojnimi nacionalnimi organi. Nadzorovani sistem distribucije vključuje uporabo bolnikove kartice in/ali enakovrednega orodja za kontrolo predpisovanja in/ali izdajanja zdravila in zbiranje natančnih podatkov v zvezi z indikacijami, kar omogoča natančno spremljanje nenamenske uporabe na nacionalnem območju. V idealnem primeru se morajo test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opraviti na isti dan. Ženskam v rodni dobi se mora lenalidomid izdati v 7 dneh po izdaji recepta in slediti medicinsko nadzorovanemu negativnemu rezultatu testa nosečnosti.

Recepti za ženske v rodni dobi se lahko izdajo za največ 4 tedne, recepti za vse ostale bolnike pa za največ 12 tednov.

### Druga posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### *Miokardni infarkt*

O miokardnem infarktu so poročali pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid, zlasti pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja in v prvih 12 mesecih, kadar se je uporabljal skupaj z deksametazonom. Bolnike z znanimi dejavniki tveganja, vključno s predhodnimi trombozami, je potrebno skrbno spremljati in z ustreznimi ukrepi poskusiti zmanjšati tiste dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

#### *Venski in arterijski trombembolični dogodki*

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana z zvečanim tveganjem venske trombembolije (predvsem globoke venske tromboze in pljučne embolije), ki so jo opazili v manjši meri pri lenalidomidu v kombinaciji z melfalanom in prednizonom.

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, mielodisplastičnimi sindromi in limfomom plaščnih celic je monoterapija z lenalidomidom povezana z manjšim tveganjem venske trombembolije (predvsem globoke venske tromboze in pljučne embolije) kot pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinirani terapiji (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida z deksametazonom povezana z zvečanim tveganjem arterijske trombembolije (predvsem miokardnega infarkta in cerebrovaskularnih dogodkov), ki so jo opazili v manjši meri pri lenalidomidu v kombinaciji z melfalanom in prednizonom. Tveganje arterijske trombembolije je manjše pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z monoterapijo z lenalidomidom, kot pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinirani terapiji.

Posledično je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo, vključno s predhodnimi trombozami, skrbno spremljati. Z ustreznimi ukrepi je treba poskusiti zmanjšati tiste dejavnike tveganja, na katere lahko vplivamo (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija). Sočasna uporaba zdravil za spodbujanje eritropoeze ali trombembolični dogodki v anamnezi lahko pri teh bolnikih tudi povečajo tveganje za trombozo. Zato je treba zdravila za spodbujanje eritropoeze ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za trombozo, kot je hormonsko nadomestno zdravljenje, pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki prejemajo lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom, uporabljati previdno. Če je koncentracija hemoglobina nad 12 g/dl, je treba prekiniti uporabo eritropoetskih zdravil za spodbujanje eritropoeze.

Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na znake in simptome trombembolije. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi, kot so zasoplost, bolečine v prsnem košu in otekanje rok ali nog. Priporočiti je treba uporabo profilaktičnih antitrombotikov, zlasti pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za trombozo. Odločitev o uporabi antitrombotičnih profilaktičnih ukrepov je treba sprejeti po temeljiti oceni obstoječih dejavnikov tveganja pri posameznem bolniku.

Če se pri bolniku pojavijo kakršnikoli trombembolični dogodki, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti standardno antikoagulacijsko zdravljenje. Ko je bolnik stabiliziran z antikoagulacijskim zdravljenjem in so morebitni zapleti s trombemboličnim dogodkom pod nadzorom, se lahko ponovno uvede zdravljenje z lenalidomidom z začetnim odmerkom, ob upoštevanju ocene koristi in tveganja. Bolnik mora v času zdravljenja z lenalidomidom še naprej prejemati antikoagulacijska zdravila.

#### *Nevtropenija in trombocitopenija*

Nevtropenija in trombocitopenija sta med glavnimi toksičnimi učinki, ki omejujejo odmerjanje lenalidomida. Za spremljanje citopenij je treba na začetku odmerjanja, prvih 8 tednov zdravljenja z lenalidomidom vsak teden in nato vsak mesec opraviti celotno krvno sliko, vključno s številom limfocitov in diferencialno krvno sliko, številom trombocitov, hemoglobinom in hematokritom. Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic je spremljanje potrebno v 3. in 4. ciklu vsaka 2 tedna, nato pa v

začetku vsakega cikla. Morda bo treba zmanjšati odmere lenalidomida (glejte poglavje 4.2). V primeru nevtropenije mora zdravnik upoštevati možnost uporabe rastnih faktorjev pri obravnavi bolnika. Bolnikom je treba svetovati, da o febrilnih epizodah nemudoma obvestijo zdravnika. Za bolnike in zdravnike velja nasvet, naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitev, vključno s petehijami in epistakso, posebno še pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo krvavitev (glejte poglavje 4.8, Hemoragične bolezni). Pri sočasni uporabi lenalidomida in drugih mielosupresivnih zdravil moramo biti previdni.

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, pri katerih je bila opravljena ASCT, zdravljeni z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom*

Neželeni učinki v študiji CALGB 100104 so obsegali učinke po velikih odmerkih melfalana in ASCT (HDM/ASCT – high dose melphalan/autologous stem cell transplantation) ter dogodke iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja. V drugi analizi so ugotovili dogodka po začetku vzdrževalnega zdravljenja. V študiji IFM 2005-02 so bili neželeni učinki samo iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja.

V celoti gledano so nevtropenijo 4. stopnje opazili pogosteje v skupinah z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom kot v skupinah, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje s placebom. To so opazili v 2 študijah, v katerih so ocenjevali vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih z NDDP, pri katerih je bila opravljena ASCT (32,1 % proti 26,7 % [16,1 % proti 1,8 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v CALGB 100104 oziroma 16,4 % proti 0,7 % v IFM 2005-02). O nevtropeniji kot neželenem dogodku zaradi zdravljenja, ki je povzročila prekinitve zdravljenja z lenalidomidom, so poročali pri 2,2 % bolnikov v CALGB 100104 oziroma pri 2,4 % bolnikov v IFM 2005-02. O febrilni nevtropeniji 4. stopnje so poročali s podobno pogostostjo v skupinah z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom v primerjavi s skupinami, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje s placebom v obeh študijah (0,4 % proti 0,5 % [0,4 % proti 0,5 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v CALGB 100104 oziroma 0,3 % proti 0 % v IFM 2005-02). Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati primere zvišane telesne temperature, morda bo potrebna prekinitve zdravljenja in/ali zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Trombocitopenijo 3. in 4. stopnje so v študijah, v katerih so ocenjevali vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih z NDDP, pri katerih je bila opravljena ASCT, opazili pogosteje v skupinah z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom kot v skupinah, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje s placebom (37,5 % proti 30,3 % [17,9 % proti 4,1 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v CALGB 100104 oziroma 13,0 % proti 2,9 % v IFM 2005-02). Za bolnike in zdravnike velja nasvet, naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitev, vključno s petehijami in epistakso, posebno še pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo krvavitev (glejte poglavje 4.8, Hemoragične bolezni).

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku*

Nevtropenijo 4. stopnje so opazili v skupinah z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku v manjši meri kot v skupini s primerjalnim zdravilom (8,5 % v Rd [neprekinjeno zdravljenje] in Rd18 [zdravljenje v 18 štiritedenskih ciklih], v primerjavi s 15 % v skupini z melfalanom, prednizonom in talidomidom, glejte poglavje 4.8). Epizode febrilne nevtropenije 4. stopnje so bile v skladu s primerjalno skupino (0,6 % pri Rd in Rd18 bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom in deksametazonom, v primerjavi z 0,7 % v skupini z melfalanom, prednizonom in talidomidom, glejte poglavje 4.8).

Trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje so opazili v manjši meri v skupinah z Rd in Rd18 kot v skupini s primerjalnim zdravilom (8,1 % v primerjavi z 11,1 %).

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

Kombinacija lenalidomida z melfalanom in prednizonom v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z večjo incidenco nevtropenije 4. stopnje (34,1 % bolnikov v skupini z melfalanom, prednizonom in lenalidomidom, ki jim je sledil lenalidomid [MPR+R] in skupini z melfalanom, prednizonom in lenalidomidom, ki jim je sledil placebo [MPR+p], v primerjavi s 7,8 % bolnikov, zdravljenih z MPP+p; glejte poglavje 4.8). Epizode febrilne nevtropenije 4. stopnje so opazili redko (1,7 % bolnikov, zdravljenih z MPR+R/MPR+p v primerjavi z 0,0 % bolnikov,

zdravljenih z MPp+p; glejte poglavje 4.8).

Kombinacija lenalidomida z melfalanom in prednizonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je povezana z večjo incidenco trombocitopenije 3. in 4. stopnje (40,4 % bolnikov, zdravljenih z MPR+R/MPR+p, v primerjavi s 13,7 % bolnikov, zdravljenih z MPp+p; glejte poglavje 4.8).

- *Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo*

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom z vsaj eno predhodno terapijo je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana s povečano incidenco nevtropenije 4. stopnje (5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon; glejte poglavje 4.8). Epizod febrilne nevtropenije 4. stopnje niso opazili pogosto (0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 0,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon; glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana s povečano incidenco trombocitopenije 3. in 4. stopnje (9,9 % 3. stopnje in 1,4 % 4. stopnje pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 2,3 % 3. stopnje in 0,0 % 4. stopnje pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon; glejte poglavje 4.8).

- Mielodisplastični sindromi

Zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi je povezano z večjo pogostostjo nevtropenije in trombocitopenije 3. in 4. stopnje kot pri bolnikih, ki prejema placebo (glejte poglavje 4.8).

- Limfom plaščnih celic

Zdravljenje bolnikov z limfomom plaščnih celic z lenalidomidom je povezano z večjo incidenco nevtropenije 3. in 4. stopnje kot pri bolnikih v kontrolni skupini (glejte poglavje 4.8).

#### *Bolezni ščitnice*

Poročali so o primerih hipotiroidizma in hipertiroidizma. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo optimalno obvladovanje sočasnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na delovanje ščitnice. Priporočljivo je spremljanje delovanja ščitnice v izhodišču in med zdravljenjem.

#### *Periferna nevropatija*

Lenalidomid je strukturno soroden talidomidu, za katerega je znano, da povzroča hudo periferno nevropatijo. Pri dolgoročni uporabi lenalidomida za zdravljenje novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma niso ugotovili zvečanja periferne nevropatije.

#### *Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave in sindrom tumorske lize*

Ker lenalidomid deluje antineoplastično, se lahko pojavijo zapleti v obliki sindroma tumorske lize. Sindrom tumorske lize in z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave (TFR) so pogosto ugotovili pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (KLL), občasno pa pri bolnikih z limfomi, ki so se zdravili z lenalidomidom. Med zdravljenjem z lenalidomidom so poročali o smrtnih primerih zaradi sindroma tumorske lize. Bolniki s tveganjem za sindrom tumorske lize in TFR so tisti, ki imajo pred zdravljenjem veliko tumorsko breme. Pri začetku zdravljenja z lenalidomidom pri teh bolnikih je potrebna previdnost. Te bolnike je treba skrbno spremljati, posebno med prvim ciklom ali ob zvečanju odmerka, in pri njih uvesti ustrezne previdnostne ukrepe. O sindromu tumorske lize pri bolnikih z DP, zdravljenih z lenalidomidom, so poročali redko, pri bolnikih z MDS, zdravljenih z lenalidomidom, pa nikoli.

#### *Tumorsko breme*

- *Limfom plaščnih celic*

Lenalidomida ne priporočajo za zdravljenje bolnikov z velikim tumorskim bremenom, če so na voljo druge možnosti zdravljenja.

#### *Zgodnja smrt*

V študiji MCL-002 se je v celoti jasno zvečala incidenca zgodnjih (v 20 tednih) smrti. Pri bolnikih z

velikim tumorskim bremenom v izhodišču je tveganje zgodnje smrti večje, v skupini z lenalidomidom je bilo 16/81 (20 %) zgodnjih smrti, v kontrolni skupini pa 2/28 (7 %). V 52 tednih sta bili ustrezni številki 32/81 (40 %) in 6/28 (21 %) (glejte poglavje 5.1).

#### *Neželeni dogodki*

V študiji MCL-002 so med 1. ciklom zdravljenja ukiniti zdravljenje 11/81 (14 %) bolnikom z velikim tumorskim bremenom v skupini z lenalidomidom in 1/28 (4 %) bolniku v kontrolni skupini. Glavni razlog za ukinitve zdravljenja bolnikom z velikim tumorskim bremenom v 1. ciklu zdravljenja v skupini z lenalidomidom so bili neželeni dogodki, 7/11 (64 %).

Zato je treba bolnike z velikim tumorskim bremenom skrbno spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8), vključno z znaki z zdravljenjem povzročene zagona rakave bolezni prehodne narave (TFR). Za prilagoditve odmerkov pri TFR glejte poglavje 4.2.

Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot vsaj ena lezija s premerom 5 cm ali več ali 3 lezije, velike 3 cm ali več.

#### Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave

- *Limfom plaščnih celic*

Priporoča se skrbno spremljanje in ocenjevanje glede nastanka TFR. Pri bolnikih z visokim mednarodnim prognostičnim indeksom limfoma plaščnih celic (MIPI – mantle cell lymphoma International Prognostic Index) v času diagnoze ali z masivno boleznijo (vsaj ena lezija, ki meri  $\geq 7$  cm po najdaljšem premeru) v izhodišču lahko obstaja tveganje za nastanek TFR. Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave lahko posnema napredovanje bolezni. Bolnikom v študijah MCL-002 in MCL-001, ki so imeli TFR 1. in 2. stopnje, so za obvladovanje simptomov dajali kortikosteroide, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) in/ali narkotične analgetike. Odločitev za terapevtsko ukrepanje ob nastanku TFR mora temeljiti na skrbni klinični oceni posameznega bolnika (glejte poglavje 4.2).

#### *Alergijske reakcije*

Pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom, so poročali o primerih alergijskih reakcij/preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki so imeli predhodne alergijske reakcije med zdravljenjem s talidomidom, je treba skrbno nadzirati, ker so v literaturi poročali o možni navzkrižni reakciji med lenalidomidom in talidomidom.

#### *Hude kožne reakcije*

Pri uporabi lenalidomida so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike poučiti o znakih in simptomih teh reakcij in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Lenalidomid je treba ukiniti pri ekfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če posumimo na SJS, TEN ali DRESS in ga po ukinitvi zaradi teh reakcij ne smemo spet začeti dajati. Pri drugih oblikah kožnih reakcij pride v poštev prekinitev dajanja lenalidomida ali njegova ukinitve, odvisno od njihove izraženosti. Bolniki z anamnezo hudega izpuščaja, ki je povezan z zdravljenjem s talidomidom, ne smejo prejemati lenalidomida.

#### *Intoleranca za laktozo*

Kapsule Lenalidomid Sandoz vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Druge primarne malignosti*

V kliničnih preskušanjih predhodno zdravljenih bolnikov s plazmocitomom, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, so opazili povečanje drugih primarnih malignosti (SPM – *second primary malignancies*) (3,98 na 100 oseb-let) v primerjavi s kontrolnimi skupinami (1,38 na 100 oseb-let). Neinvazivne druge primarne malignosti so sestavljali bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom kože. Večina invazivnih SPM so bile malignosti s čvrstimi tumorji.

V kliničnih preskušanjih bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki niso bili primerni za presaditev, so ugotovili 4,9-kratno zvečanje incidence hematoloških SPM (primeri AML) pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom do napredovanja bolezni (1,75 na 100 oseb-let) v primerjavi z melfalanom v kombinaciji s prednizonom (0,36 na 100

oseb-let).

Pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid (9 ciklov) v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, so opazili 2,12-kratno zvečanje incidence SPM s čvrstimi tumorji (1,57 na 100 oseb-let), v primerjavi z melfalanom v kombinaciji s prednizonom (0,74 na 100 oseb-let).

Pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom do napredovanja bolezni ali 18 mesecev dolgo, se incidenca hematoloških SPM (0,16 na 100 oseb-let) ni zvečala v primerjavi s talidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom (0,79 na 100 oseb-let).

Pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom do napredovanja bolezni ali 18 mesecev dolgo, so opazili 1,3-kratno zvečanje incidence SPM s čvrstimi tumorji (1,58 na 100 oseb-let) v primerjavi s talidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom (1,19 na 100 oseb-let).

Zvečano tveganje sekundarnih primarnih malignosti, povezanih z lenalidomidom, je pomembno tudi v kontekstu NDDP po presaditvi matičnih celic. Čeprav to tveganje še ni povsem pojasnjeno, ga je potrebno upoštevati pri odločanju in zdravljenju z zdravilom Lenalidomid Sandoz v teh okoliščinah.

Stopnja incidence hematoloških malignosti, predvsem AML, MDS in malignosti celic B (vključno s Hodgkinovim limfomom), je bila 1,31 na 100 oseb-let v skupinah z lenalidomidom in 0,58 na 100 oseb-let v skupinah s placebom (1,02 na 100 oseb-let pri bolnikih, izpostavljenih lenalidomidu po ASCT, in 0,60 oseb-let pri bolnikih, neizpostavljenih lenalidomidu po ASCT). Stopnja incidence SPM s čvrstimi tumorji je bila 1,36 na 100 oseb-let v skupinah z lenalidomidom in 1,05 na 100 oseb-let v skupinah s placebom (1,26 na 100 oseb-let pri bolnikih, izpostavljenih lenalidomidu po ASCT, in 0,60 oseb-let pri bolnikih, neizpostavljenih lenalidomidu po ASCT).

Pred uvedbo zdravljenja z lenalidomidom, v kombinaciji z melfalanom ali takoj po velikem odmerku melfalana in ASCT, je treba upoštevati tveganje hematoloških SPM. Zdravniki naj pred zdravljenjem in med njim s standardnimi pregledi za rakava obolenja pri bolnikih skrbno ocenjujejo pojav SPM in uvedejo zdravljenje, kot je indicirano.

#### *Napredovanje v akutno mieloično levkemijo pri MDS z majhnim in srednjim-1 tveganjem*

- Kariotip

Izhodiščne spremenljivke, vključno s kompleksno citogenetiko, so povezane z napredovanjem v AML pri bolnikih, ki so odvisni od transfuzij in imajo nepravilnost del(5q). V združeni analizi dveh kliničnih preskušanj lenalidomida pri mielodisplastičnih sindromih z majhnim ali srednjim-1 tveganjem so imeli bolniki, ki so imeli kompleksno citogenetiko, največje ocenjeno dveletno kumulativno tveganje napredovanja v AML (38,6 %). Ocenjen dveletni delež napredovanja v AML pri bolnikih z izolirano nepravilnostjo del(5q) je bil 13,8 %, v primerjavi s 17,3 % pri bolnikih z del(5q) in še eno dodatno citogenetsko nepravilnostjo.

Zato razmerje med koristjo in tveganjem lenalidomida, kadar je MDS povezan z del(5q) in kompleksno citogenetiko, ni znano.

- Status TP53

Mutacija TP53 je prisotna pri 20 % do 25 % bolnikov z MDS z manjšim tveganjem del(5q) in je povezana z večjim tveganjem napredovanja v akutno mieloično levkemijo (AML). V post-hoc analizi kliničnega preskušanja lenalidomida pri mielodisplastičnih sindromih z majhnim ali srednjim-1 tveganjem (MDS-004) je bil dveletni delež napredovanja v AML ocenjen na 27,5 % pri bolnikih s pozitivnim IHC-p53 (1 % referenčna vrednost močnega obarvanja jeder z uporabo imunohistokemičnega ocenjevanja proteina p53, kot nadomestka za mutacijski status TP53) in na 3,6 % pri bolnikih z negativnim IHC-p53 (p=0,0038) (glejte poglavje 4.8).

#### *Napredovanje v druge malignosti pri limfomu plaščnih celic*

Pri limfomu plaščnih celic so možna tveganja za AML, malignosti celic B in nemelanomski kožni rak (NMSC– non-melanoma skin cancer).

### *Bolezni jeter*

Pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom v kombinirani terapiji, so poročali o odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri: poročali so o akutni odpovedi jeter, toksičnem hepatitisu, citolitičnem hepatitisu, holestatskem hepatitisu in mešanem citolitičnem/holestatskem hepatitisu. Mehanizem hude hepatotoksičnosti, ki jo povzroči zdravilo, še ni znan, čeprav so dejavniki tveganja v nekaterih primerih lahko obstoječa virusna bolezen jeter, zvišane ravni jetrnih encimov ob izhodišču in možno zdravljenje z antibiotiki.

Pogosto so poročali o nenormalnih rezultatih testov delovanja jeter, ki so bili na splošno asimptomatski in po prenehanju uporabe zdravila reverzibilni. Ko se vrednosti parametrov vrnejo na izhodišče, morate razmisliti o zdravljenju z nižjim odmerkom.

Lenalidomid se izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z okvaro ledvic je pomembno prilagoditi odmerek, da se v plazmi preprečijo ravni, ki lahko povečajo tveganje za hematološke neželene učinke ali hepatotoksičnost. Priporoča se nadziranje delovanja jeter, zlasti pri anamnezi virusne okužbe jeter ali ob sočasni virusni okužbi jeter ali pri kombiniranju lenalidomida z drugimi zdravili, za katera se ve, da so povezana z motnjo delovanja jeter.

### *Okužba z nevtropenijo ali brez nje*

Bolniki z diseminiranim plazmocitomom so dovzetni za razvoj okužb, vključno s pljučnico. Pogostejše okužbe so opazili pri lenalidomidu v kombinaciji z deksametazonom kot pri MPT (melfalan, prednizon in talidomid), pri bolnikih z NDDP, ki niso primerni za presaditev, in z vzdrževanjem lenalidomida v primerjavi s placebom pri bolnikih z NDDP, ki so bili podvrženi ASCT. Okužbe stopnje  $\geq 3$  so se pojavile v povezavi z nevtropenijo pri manj kot eni tretjini bolnikov. Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za okužbe je treba skrbno spremljati. Vsem bolnikom morate svetovati, naj pri prvem znaku okužbe (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura itn.) takoj poiščejo zdravniško pomoč, s čimer bo omogočeno zgodnje zdravljenje in s tem manjša resnost okužbe.

Pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid, so poročali o primerih virusne reaktivacije, vključno z resnimi primeri reaktivacije virusa herpesa zostra ali virusa hepatitisa B (HBV).

Nekateri primeri virusne reaktivacije so se končali s smrtjo bolnika.

Nekateri primeri reaktivacije herpesa zostra so povzročili diseminiran herpes zoster, herpes zoster meningitis ali očesni herpes zoster, zaradi katerih je bila potrebna začasna prekinitvev ali trajna ukinitvev zdravljenja z lenalidomidom in ustrezno protivirusno zdravljenje.

Redko so poročali o reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid in so bili predhodno okuženi z virusom hepatitisa B (HBV). Nekateri od teh primerov so napredovali v akutno odpoved jeter, zaradi katere so ukinitvev lenalidomid in uvedli ustrezno protivirusno zdravljenje. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja z lenalidomidom. Za bolnike, ki imajo pozitiven test okužbe s HBV, priporočajo posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B.

Previdnost je potrebna, kadar uporabljamo lenalidomid pri bolnikih, ki so bili predhodno okuženi s HBV, vključno z bolniki, ki so anti-HBc pozitivni, a HBsAg negativni. Te bolnike je treba ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV.

- *Bolniki z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom*

Intoleranca (neželene dogodki 3. ali 4. stopnje, resni neželeni dogodki, prekinitvev zdravljenja) se je pogosteje pojavljala pri bolnikih, starejših od 75 let, s stadijem III ISS, ECOG PS $\leq$ 2 ali CLCr $<$ 60 ml/min, kadar so prejeli lenalidomid v kombinaciji. Bolnike morate skrbno oceniti glede njihove sposobnosti prenašanja lenalidomida v kombinaciji, z upoštevanjem starosti, stadija III ISS, ECOG PS $\leq$ 2 ali CLCr $<$ 60 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

### *Katarakta*

O kataraktah so poročali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom, posebno pri dolgotrajni uporabi. Priporočljivo je redno spremljanje vida.

### *Progresivna multifokalna levkoencefalopatija*

Pri lenalidomidu so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), vključno s smrtnimi primeri. O pojavu PML so poročali več mesecev do nekaj let po začetku zdravljenja z lenalidomidom. Primeri so se v glavnem pojavljali pri bolnikih, ki so sočasno uporabljali deksametazon ali so se predhodno zdravili z drugimi imunosupresivnimi kemoterapijami. Zdravniki morajo bolnike redno spremljati in pri bolnikih z novimi ali poslabšanimi nevrološkimi, kognitivnimi ali vedenjskimi simptomi pri diferencialni diagnostiki razmisliti o PML. Bolnikom je treba tudi svetovati, naj obvestijo partnerja ali negovalca o svojem zdravljenju, saj lahko ti opazijo simptome, ki se jih sam bolnik ne zaveda.

Vrednotenje PML mora temeljiti na nevrološkem pregledu, slikanju možganov z magnetno resonanco in analizo cerebrospinalne tekočine za JC virusno (JCV) DNA z verižno polimerazno reakcijo (PCR) ali biopsijo možganov s testiranjem za JCV. Negativni rezultat na JCV PCR ne izključuje PML. Če ni mogoče postaviti nobene druge diagnoze je potrebno dodatno spremljanje in vrednotenje.

Če obstaja sum na PML, je treba nadaljnje odmerjanje prekiniti, dokler ni PML izključena. Če je PML potrjena, je treba lenalidomid trajno opustiti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravila za spodbujanje eritropoeze ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za trombozo, kot je hormonsko nadomestno zdravljenje, je treba pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki prejemajo lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom, uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Peroralna kontracepcijska sredstva

S peroralnimi kontraceptivi niso opravili študij interakcij. Lenalidomid ni spodbujevalec encimov. Lenalidomid v študiji *in vitro* s humanimi hepatociti ob različnih testiranih koncentracijah ni spodbujal CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4/5. Zato se ne pričakuje spodbujanja, ki bi znižalo učinek zdravila, vključno s hormonskimi kontraceptivi, če se lenalidomid daje sam. Vendar pa je znano, da je deksametazon šibek do zmeren spodbujevalec encima CYP3A4 ter da je verjetno, da vpliva tudi na druge encime in transportne beljakovine. Zmanjšanja zanesljivosti peroralnih kontracepcijskih sredstev med zdravljenjem ni mogoče izključiti. Uporabiti je treba zanesljive ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### Varfarin

Sočasna uporaba večkratnih 10-miligramskih odmerkov lenalidomida ni imela učinka na farmakokinetiko enkratnih odmerkov R- in S-varfarina. Sočasna uporaba enkratnega 25 mg odmerka varfarina ni imela učinka na farmakokinetiko lenalidomida. Vendar ni znano, ali obstaja interakcija med klinično uporabo (sočasno zdravljenje z deksametazonom). Deksametazon je šibek do zmeren spodbujevalec encimov in njegov vpliv na varfarin ni znan. Zato je med zdravljenjem priporočeno pozorno spremljati koncentracijo varfarina.

### Digoksin

Sočasna uporaba z lenalidomidom v odmerku 10 mg enkrat na dan je povečala izpostavljenost digoksina v plazmi (0,5 mg, enkratni odmerek) za 14 % z 90-odstotnim IZ (interval zaupanja) [0,52– 28,2 %]. Ni znano, ali bi bil ta učinek pri klinični uporabi (večji odmerki lenalidomida in sočasno zdravljenje z deksametazonom) različen. Zato se med zdravljenjem z lenalidomidom priporoča spremljanje koncentracije digoksina.

### Statini

Kadar se statini dajejo skupaj z lenalidomidom, obstaja povečano tveganje za rhabdomiolizo, ki se lahko enostavno prišteva. Natančnejše klinično in laboratorijsko spremljanje je upravičeno še posebej v prvih tednih zdravljenja.

### Deksametazon

Sočasna uporaba z enkratnimi ali večkratnimi odmerki deksametazona (40 mg enkrat na dan) ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko večkratnih odmerkov lenalidomida (25 mg enkrat na dan).



### Interakcije z zaviralci P-glikoproteina (P-gp)

*In vitro* je lenalidomid substrat P-gp, ni pa zaviralec P-gp. Sočasno dajanje večkratnih odmerkov močnega zaviralca P-gp kinidina (600 mg, dvakrat na dan) ali zmernega zaviralca/substrata P-gp temsirolimusa (25 mg) ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko lenalidomida (25 mg). Sočasno dajanje lenalidomida ne spremeni farmakokinetike temsirolimusa.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zaradi teratogenega potenciala je treba lenalidomid predpisovati v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.4), razen če obstajajo zanesljivi dokazi, da bolnica ne more zanositi.

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. Če ženska, ki se zdravi z lenalidomidom, zanosi, je treba zdravljenje prekiniti, bolnico pa napotiti k zdravniku specialista za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji zaradi ocene in svetovanja. Če zanosi partnerica moškega bolnika, ki se zdravi z lenalidomidom, je priporočljivo napotiti partnerico k zdravniku specialista za teratologijo ali k zdravniku z izkušnjami v teratologiji zaradi ocene in svetovanja.

Med zdravljenjem je lenalidomid prisoten v humani spermi v izredno nizkih koncentracijah, 3 dni po ukinitvi zdravljenja pa učinkovine v spermi zdrave osebe ni več mogoče zaznati (glejte poglavje 5.2). Kot varnostni ukrep in ob upoštevanju posebnih populacij, ki imajo podaljšan čas odstranjevanja iz telesa, na primer pri ledvični okvari, morajo vsi moški bolniki, ki jemljejo lenalidomid, uporabljati kondom ves čas trajanja zdravljenja, med prekinitvijo odmerjanja in 1 teden po koncu zdravljenja, če je njihova partnerica noseča ali lahko zanosi in ne uporablja kontracepcije.

### Nosečnost

Lenalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je za človeka znana teratogena učinkovina, ki povzroča hude, smrtno nevarne okvare ploda.

Lenalidomid je pri opicah povzročil deformacije, ki so podobne deformacijam opisanim pri talidomidu (glejte poglavje 5.3). Zato se pričakuje teratogeni učinek lenalidomida in lenalidomid je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Ni znano, ali se lenalidomid izloča v materino mleko. Zato je treba med zdravljenjem z lenalidomidom dojenje prekiniti.

### Plodnost

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah z odmerki lenalidomida do 500 mg/kg (približno 200-krat do 500-krat več kot odmerka pri človeku, ki sta 25 mg oziroma 10 mg na telesno površino) ni pokazala neželenih učinkov na plodnost ali parentalno toksičnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Lenalidomid ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi lenalidomida so poročali o utrujenosti, omotici, somnolenci, vrtoglavici in zamegljenem vidu. Zato je pri vožnji in upravljanju strojev priporočena previdnost.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

*Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, pri katerih je bila opravljena ASCT, zdravljeni z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom*

Pri določanju neželenih učinkov v študiji CALGB 100104 so uporabili konzervativen pristop. Neželeni učinki, opisani v Preglednici 1, so obsegali učinke po velikih odmerkih melfalana in ASCT ter dogodke iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja. V drugi analizi so ugotovili dogodke, ki so se pojavili po začetku vzdrževalnega zdravljenja, in kaže, da so pogostnosti, navedene v Preglednici 1, morda višje od

dejanskih pogostnosti, ugotovljenih v obdobju vzdrževalnega zdravljenja. V študiji IFM 2005-02 so bili neželeni učinki samo iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja.

Resni neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje ( $\geq 5\%$ ) pri vzdrževalnem zdravljenju z lenalidomidom kot pri placebo, so bili:

- pljučnice (10,6 %; kombiniran izraz) v študiji IFM 2005-02,
- okužba pljuč (9,4 % [9,4 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja]) v študiji CALGB 100104.

V študiji IFM 2005-02 so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje pri vzdrževalnem zdravljenju z lenalidomidom kot pri placebo, nevtropenija (60,8 %), bronhitis (47,4 %), driska (38,9 %), nazofaringitis (34,8 %), mišični spazmi (33,4 %), levkopenija (31,7 %), astenija (29,7 %), kašelj (27,3 %), trombocitopenija (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) in zvišana telesna temperatura (20,5 %).

V študiji CALGB 100104 so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje pri vzdrževalnem zdravljenju z lenalidomidom kot pri placebo, nevtropenija (79,0 % [71,9 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja]), trombocitopenija (72,3 % [61,6 %]), driska (54,5 % [46,4 %]), izpuščaj (31,7 % [25,0 %]), okužba zgornjih dihal (26,8 % [26,8 %]), utrujenost (22,8 % [17,9 %]), levkopenija (22,8 % [18,8 %]) in anemija (21,0 % [13,8 %]).

*Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku*

Resna neželena učinka, ki so ju opazili pogosteje ( $\geq 5\%$ ) pri lenalidomidu v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku (Rd in Rd18) kot pri melfalanu, prednizonu in talidomidu (MPT), sta bila:

- pljučnica (9,8 %);
- odpoved ledvic (vključno z akutno) (6,3 %).

Neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje pri Rd ali Rd18 kot pri MPT, so bili driska (45,5 %), utrujenost (32,8 %), bolečina v hrbtu (32,0 %), astenija (28,2 %), nespečnost (27,6 %), izpuščaj (24,3 %), zmanjšan apetit (23,1 %), kašelj (22,7 %), zvišana telesna temperatura (21,4 %) in mišični spazmi (20,5 %).

*Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

Resna neželena učinka, ki so ju opazili pogosteje ( $\geq 5\%$ ) pri melfalanu, prednizonu in lenalidomidu, ki jim je sledil vzdrževalni odmerek lenalidomida (MPR+R), ali pri melfalanu, prednizonu in lenalidomidu, ki jim je sledil placebo (MPR+p), kot pri melfalanu, prednizonu in placebo, ki jim je sledil placebo (MPp+p), sta bila:

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje pri MPR+R ali MPR+ p kot pri MPp+p, so bili: nevtropenija (83,3 %), anemija (70,7 %), trombocitopenija (70,0 %), levkopenija (38,8 %), zaprtje (34,0 %), driska (33,3 %), izpuščaj (28,9 %), zvišana telesna temperatura (27,0 %), periferni edemi (25,0 %), kašelj (24,0 %), zmanjšan apetit (23,7 %) in astenija (22,0 %).

*Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo*

V dveh s placebo nadzorovanih študijah faze III je 353 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom prejelo kombinacijo lenalidomida in deksametazona, 351 bolnikov pa kombinacijo placeba in deksametazona.

Najresnejši neželeni učinki, ki so jih opazili pogosteje pri kombinaciji lenalidomida in deksametazona kot pri kombinaciji placeba in deksametazona, so bili:

- venska tromboembolija (globoka venska tromboza in pljučna embolija) (glejte poglavje 4.4);
- nevtropenija 4. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavili z lenalidomidom in deksametazonom kot s placebom in deksametazonom v združenih kliničnih preskušanjih pri diseminiranem plazmocitomu (DP-009 in DP-010), so bili utrujenost (43,9 %), nevtropenija (42,2 %), zaprtje (40,5 %), driska (38,5 %), mišični krči (33,4 %), anemija (31,4 %), trombocitopenija (21,5 %) in izpuščaj (21,2 %).

#### *Mielodisplastični sindromi*

Celotni varnostni profil lenalidomida pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi temelji na podatkih skupno 286 bolnikov iz ene študije faze II in ene študije faze III (glejte poglavje 5.1). V študiji faze II se je vseh 148 bolnikov zdravilo z lenalidomidom. V študiji faze III je 69 bolnikov prejelo lenalidomid 5 mg, 69 bolnikov lenalidomid 10 mg in 67 bolnikov placebo med dvojno slepo fazo študije.

Večina neželenih učinkov je nastopila med prvimi 16 tedni zdravljenja z lenalidomidom.

Med resnimi neželenimi učinki so:

- venska trombembolija (globoka venska tromboza, pljučna embolija) (glejte poglavje 4.4)
- nevtropenija 3. ali 4. stopnje, febrilna nevtropenija in trombocitopenija 3. ali 4. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Najpogosteje opaženi neželeni učinki, ki so se v študiji faze III pojavljali pogosteje v skupinah z lenalidomidom kot v kontrolni skupini, so bili nevtropenija (76,8 %), trombocitopenija (46,4 %), driska (34,8 %), zaprtje (19,6 %), navzea (19,6 %), pruritus (25,4 %), izpuščaj (18,1 %), utrujenost (18,1 %) in mišični spazmi (16,7 %).

#### *Limfom plaščnih celic*

Celotni varnostni profil lenalidomida pri bolnikih z limfomom plaščnih celic temelji na podatkih, pridobljenih od 254 bolnikov v študiji MCL-002, ki je bila randomizirana, kontrolirana študija faze II (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega so v preglednico 3 vključeni tudi neželeni učinki zdravil iz podporne študije MCL-001.

Resni neželeni učinki, ki so jih v glavni študiji MCL-002 opažali pogosteje (z razliko vsaj 2 odstotnih točk) v skupini z lenalidomidom kot v kontrolni skupini, so bili:

- nevtropenija (3,6 %);
- pljučna embolija (3,6 %);
- driska (3,6 %).

Najpogosteje opaženi neželeni učinki, ki so se v glavni študiji MCL-002 pojavljali pogosteje v skupini z lenalidomidom kot v kontrolni skupini, so bili nevtropenija (50,9 %), anemija (28,7 %), driska (22,8 %), utrujenost (21,0 %), zaprtost (17,4 %), zvišana telesna temperatura (16,8 %) in izpuščaj (vključno z alergijskim dermatitisom) (16,2 %).

V študiji MCL-002 se je v celoti vidno zvečala incidenca zgodnjih (v 20 tednih) smrti. Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom v izhodišču je tveganje zgodnje smrti večje, v skupini z lenalidomidom je bilo 16/81 (20 %) zgodnjih smrti, v kontrolni skupini pa 2/28 (7 %). V 52 tednih sta bili ustrezni številki 32/81 (39,5 %) in 6/28 (21 %) (glejte poglavje 5.1).

Med 1. ciklom zdravljenja so ukiniteli zdravljenje 11/81 (14 %) bolnikom z velikim tumorskim bremenom v skupini z lenalidomidom in 1/28 (4 %) bolniku v kontrolni skupini. Glavni razlog za ukinitve zdravljenja bolnikov z velikim tumorskim bremenom v 1. ciklu zdravljenja v skupini z lenalidomidom so bili neželeni dogodki, 7/11 (64 %). Veliko tumorsko breme je bilo opredeljeno kot vsaj ena lezija s premerom 5 cm ali več ali 3 lezije, velike 3 cm ali več.

#### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom, so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Njihova pogostnost je določena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki so bili vključeni v ustrezno kategorijo v spodnji preglednici glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili v katerem koli od glavnih kliničnih preskušanj.

*Povzetek za monoterapijo pri DP v obliki preglednice*

Naslednja preglednica vsebuje podatke, zbrane med študijami NDDP pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena ASCT, zdravljenih z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom. Podatki niso bili prilagojeni glede na daljše trajanje zdravljenja v skupinah z lenalidomidom, ki so ga dajali do napredovanja bolezni, v primerjavi s skupinami s placebom v ključnih študijah diseminiranega plazmocitoma (glejte poglavje 5.1).

**Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom**

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje/pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u>zelo pogosti</u> pljučnice <sup>◊, a</sup> , okužbe zgornjih dihal, nevtropenična okužba, bronhitis <sup>◊</sup> , gripa <sup>◊</sup> , gastroenteritis <sup>◊</sup> , sinusitis, nazofaringitis, rinitis  <u>pogosti</u> okužba <sup>◊</sup> , okužba sečil <sup>◊, *</sup> , okužba spodnjih dihal, okužba pljuč <sup>◊</sup>	<u>zelo pogosti</u> pljučnice <sup>◊, a</sup> , nevtropenična okužba  <u>pogosti</u> sepsa <sup>◊, b</sup> , bakteriemija, okužba pljuč <sup>◊</sup> , bakterijska okužba spodnjih dihal, bronhitis <sup>◊</sup> , gripa <sup>◊</sup> , gastroenteritis <sup>◊</sup> , herpes zoster <sup>◊</sup> , okužba <sup>◊</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	<u>pogosti</u> mielodisplastični sindrom <sup>◊, *</sup>	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija <sup>^, ◊</sup> , febrilna nevtropenija <sup>^, ◊</sup> , trombocitopenija <sup>^, ◊</sup> , anemija, levkopenija <sup>◊</sup> , limfopenija	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija <sup>^, ◊</sup> , febrilna nevtropenija <sup>^, ◊</sup> , trombocitopenija <sup>^, ◊</sup> , anemija, levkopenija <sup>◊</sup> , limfopenija  <u>pogosti</u> pancitopenija <sup>◊</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<u>zelo pogosti</u> hipokaliemija	<u>pogosti</u> hipokaliemija, dehidracija
<b>Bolezni živčevja</b>	<u>zelo pogosti</u> parestezije  <u>pogosti</u> periferna nevropatija <sup>c</sup>	<u>pogosti</u> glavobol
<b>Žilne bolezni</b>	<u>pogosti</u> pljučna embolija <sup>◊, *</sup>	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza <sup>^, ◊, d</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<u>zelo pogosti</u> kašelj  <u>pogosti</u> dispneja <sup>◊</sup> , rinoreja	<u>pogosti</u> dispneja <sup>◊</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	<u>zelo pogosti</u> driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, navzea  <u>pogosti</u> bruhanje, bolečina v zgornjem delu trebuha	<u>pogosti</u> driska, bruhanje, navzea

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<u>zelo pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<u>zelo pogosti</u> izpuščaj, suha koža	<u>pogosti</u> izpuščaj, srbenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi	

Organski sistem/preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje/pogostnost
	<u>pogosti</u> mialgija, bolečina v mišicah in kosteh	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>zelo pogosti</u> utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura	<u>pogosti</u> utrujenost, astenija

<sup>◊</sup> Neželeni učinki, za katere v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z NDDP, pri katerih je bila opravljena ASCT, poročajo, da so resni

<sup>\*</sup> Se nanaša samo na resne neželene učinke

<sup>^</sup> Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov

<sup>a</sup> "Pljučnice", kombiniran izraz za neželene dogodke, vključuje naslednje preferenčne izraze (PT – preferred terms): bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija Pneumocystis jiroveci, pneumonija, pneumonija klebsiela, pneumonija legionela, mikoplazmatska pneumonija, pnevmokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, pljučna bolezen, pnevmonitis.

<sup>b</sup> "Sepsa", kombiniran izraz za neželene dogodke, vključuje naslednje PT: bakterijska sepsa, pnevmokokna sepsa, septični šok, stafilokokna sepsa.

<sup>c</sup> "Periferna nevropatija", kombiniran izraz za neželene dogodke, vključuje naslednje PT: periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, polinevropatija

<sup>d</sup> "Globoka venska tromboza", kombiniran izraz za neželene dogodke vključuje naslednje PT: globoka venska tromboza, tromboza, venska tromboza.

### Povzetek za kombinirano zdravljenje DP v obliki preglednice

Naslednja preglednica vsebuje podatke, zbrane med študijami diseminiranega plazmocitoma s kombiniranim zdravljenjem. Podatki niso bili prilagojeni glede na daljše trajanje zdravljenja v skupinah z lenalidomidom, ki so ga dajali do napredovanja bolezni, v primerjavi s primerjalnimi skupinami v ključnih študijah diseminiranega plazmocitoma (glejte poglavje 5.1).

### **Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru kliničnih študij pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom, ali z melfalanom in prednizonom**

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u>zelo pogosti</u> pljučnica <sup>◊</sup> , okužbe zgornjih dihal <sup>◊</sup> , bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◊</sup> , nazofaringitis, faringitis, bronhitis <sup>◊</sup>  <u>pogosti</u> sepsa <sup>◊</sup> , sinusitis <sup>◊</sup>	<u>pogosti</u> pljučnica <sup>◊</sup> , bakterijska, virusna in glivična okužba (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◊</sup> , sepsa <sup>◊</sup> , bronhitis <sup>◊</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	<u>občasni</u> bazalnocelični karcinom <sup>^◊</sup> , ploščatocelični karcinom kože <sup>^◊.*</sup>	<u>pogosti</u> akutna mieloična levkemija <sup>◊</sup> , mielodisplastični sindromi <sup>◊</sup> , ploščatocelični karcinom kože <sup>^◊.**</sup>  <u>občasni</u> akutna T-celična levkemija <sup>◊</sup> , bazalnocelični karcinom <sup>^◊</sup> , sindrom tumorske lize

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija<sup>^,◊</sup>, trombocitopenija<sup>^,◊</sup>, anemija<sup>◊</sup>, hemoragične bolezni<sup>^</sup>, levkopenije</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija<sup>^,◊</sup>, pancitopenija<sup>◊</sup></p> <p><u>občasni</u> hemoliza, avtoimuna hemolitična anemija, hemolitična anemija</p>	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija<sup>^,◊</sup>, trombocitopenija<sup>^,◊</sup>, anemija<sup>◊</sup>, levkopenije</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija<sup>^,◊</sup>, pancitopenija<sup>◊</sup>, hemolitična anemija</p> <p><u>občasni</u> hiperkoagulacija, koagulopatija</p>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<u>občasni</u> preobčutljivost <sup>^</sup>	
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	<u>pogosti</u> hipotiroidizem	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<p><u>zelo pogosti</u> hipokaliemija<sup>◊</sup>, hiperglikemija, hipokalcemija<sup>◊</sup>, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase</p> <p><u>pogosti</u> hipomagneziemija, hiperurikemija, dehidracija<sup>◊</sup>, hiperkalcemija<sup>+</sup></p>	<p><u>pogosti</u> hipokaliemija<sup>◊</sup>, hiperglikemija<sup>◊</sup>, hipokalcemija<sup>◊</sup>, sladkorna bolezen<sup>◊</sup>, hipofosfatemija, hiponatriemija<sup>◊</sup>, hiperurikemija, protin, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase</p>
<b>Psihiatrične motnje</b>	<p><u>zelo pogosti</u> depresija, nespečnost</p> <p><u>občasni</u> izguba libida</p>	<u>pogosti</u> depresija, nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	<p><u>zelo pogosti</u> periferne nevropatije (motorična nevropatija je izključena), omotičnost, tremor, disgevzija, glavobol</p> <p><u>pogosti</u> ataksija, težave z ravnotežjem</p>	<p><u>pogosti</u> cerebrovaskularni dogodek<sup>◊</sup>, omotičnost, sinkopa</p> <p><u>občasni</u> intrakranialna krvavitev<sup>^</sup>, prehodna ishemična ataka, cerebralna ishemija</p>
<b>Očesne bolezni</b>	<p><u>zelo pogosti</u> katarakta, zamegljen vid</p> <p><u>pogosti</u> zmanjšana ostrina vida</p>	<p><u>pogosti</u> katarakta</p> <p><u>občasni</u> slepota</p>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<u>pogosti</u> gluhost (vključno s hipoakuzo), tinitus	

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
<b>Srčne bolezni</b>	<p><u>pogosti</u> atrijska fibrilacija<sup>◇</sup>, bradikardija</p> <p><u>občasni</u> aritmija, podaljšanje QT-intervalu, atrijska undulacija, ventrikularne ekstrasistole</p>	<p><u>pogosti</u> miokardni infarkt (vključno z akutnim)<sup>^◇</sup>, atrijska fibrilacija<sup>◇</sup>, kongestivno srčno popuščanje<sup>◇</sup>, tahikardija, srčno popuščanje<sup>◇</sup>, ishemija miokarda<sup>◇</sup></p>
<b>Žilne bolezni</b>	<p><u>zelo pogosti</u> venski trombembolični dogodki, pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija<sup>^◇</sup></p> <p><u>pogosti</u> hipotenzija<sup>◇</sup>, hipertenzija, ekhimoza<sup>^</sup></p>	<p><u>zelo pogosti</u> venski trombembolični dogodki, pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija<sup>^◇</sup></p> <p><u>pogosti</u> vaskulitis</p> <p><u>občasni</u> ishemija, periferna ishemija, intrakranialna venska sinusna tromboza</p>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<p><u>zelo pogosti</u> dispnea<sup>◇</sup>, epistaksa<sup>^</sup></p>	<p><u>pogosti</u> dihalna stiska<sup>◇</sup>, dispneja<sup>◇</sup></p>
<b>Bolezni prebavil</b>	<p><u>zelo pogosti</u> driska<sup>◇</sup>, zaprtje<sup>◇</sup>, bolečina v trebuhu<sup>◇</sup>, navzea, bruhanje, dispepsija</p> <p><u>pogosti</u> gastrointestinalna krvavitev (vključno z rektalno krvavitvijo, hemoroidno krvavitvijo, krvavitvijo želodčnega ulkusa in krvavitvijo dlesni)<sup>^</sup>, suha usta, stomatitis, disfagija</p> <p><u>občasni</u> kolitis, vnetje slepega črevesa</p>	<p><u>pogosti</u> driska<sup>◇</sup>, zaprtje<sup>◇</sup>, bolečina v trebuhu<sup>◇</sup>, navzea, bruhanje</p>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<p><u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter<sup>◇</sup></p> <p><u>občasni</u> odpoved jeter<sup>^</sup></p>	<p><u>pogosti</u> holestaza<sup>◇</sup>, nenormalni testi delovanja jeter<sup>◇</sup></p> <p><u>občasni</u> odpoved jeter<sup>^</sup></p>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<p><u>zelo pogosti</u> izpuščaji, pruritus</p> <p><u>pogosti</u> urtikarija, hiperhidroza, suha koža, hiperpigmentacija kože, ekcem, eritem</p> <p><u>občasni</u> sprememba barve kože, fotosenzitivne reakcije</p>	<p><u>pogosti</u> izpuščaji</p>



<b>Organski sistem / preferenčni izraz</b>	<b>Vsi neželeni učinki/pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost</b>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v kosteh <sup>◊</sup> , bolečina in nelagodje mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva (vključno z bolečino v hrbtu <sup>◊</sup> ), artralgijs <sup>◊</sup>  <u>pogosti</u> mišična oslabeledost, otekanje sklepov, mialgija	<u>pogosti</u> mišična oslabeledost, bolečina v kosteh <sup>◊</sup> , bolečina in nelagodje mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva (vključno z bolečino v hrbtu <sup>◊</sup> )  <u>občasni</u> otekanje sklepov
<b>Bolezni sečil</b>	<u>zelo pogosti</u> odpoved ledvic (vključno z akutno) <sup>◊</sup>  <u>pogosti</u> hematurija <sup>^</sup> , zastajanje urina, urinska inkontinenca  <u>občasni</u> pridobljen Fanconijev sindrom	<u>občasni</u> ledvična tubularna nekroza
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<u>pogosti</u> erektilna disfunkcija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>zelo pogosti</u> utrujenost <sup>◊</sup> , edem (vključno s perifernim edemom), zvišana telesna temperatura <sup>◊</sup> , astenija, sindrom gripi podobne bolezni (vključno s pireksijo, kašljem, mialgijo, mišično-skeletno bolečino, glavobolom in okorelostjo)  <u>pogosti</u> bolečina v prsih, letargija	<u>pogosti</u> utrujenost <sup>◊</sup> , pireksija <sup>◊</sup> , astenija
<b>Preiskave</b>	<u>pogosti</u> zvečanje vrednosti C-reaktivnega proteina	
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	<u>pogosti</u> padci, kontuzija <sup>^</sup>	

<sup>^</sup>Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>◊</sup>Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom ali z melfalanom in prednizonom, poročali kot o resnih.

+ Nanaša se samo na resne neželene učinke zdravila.

\*O ploščatoceličnem karcinomu kože so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s plazmocitomom, predhodno zdravljenih z lenalidomidom/deksametazonom, v primerjavi s kontrolami.

\*\*O ploščatoceličnem karcinomu kože so poročali v kliničnem preskušanju pri bolnikih z novo diagnosticiranim plazmocitomom, zdravljenih z lenalidomidom/deksametazonom v primerjavi s kontrolami.

#### *Povzetek za monoterapijo v obliki preglednice*

Naslednji preglednici vsebujeta podatke, zbrane med glavnimi študijami monoterapije mielodisplastičnih sindromov in limfoma plaščnih celic.

#### **Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru kliničnih študij pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi, zdravljenimi z lenalidomidom#**

<b>Organski sistem / preferenčni izraz</b>	<b>Vsi neželeni učinki/pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost</b>
--	---------------------------------------	---

<b>Organski sistem / preferenčni izraz</b>	<b>Vsi neželeni učinki/pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u>zelo pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◇</sup>	<u>zelo pogosti</u> pljučnica <sup>◇</sup>  <u>pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◇</sup> , bronhitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija <sup>^,◇</sup> , nevtropenija <sup>^,◇</sup> , levkopenije	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija <sup>^,◇</sup> , nevtropenija <sup>^,◇</sup> , levkopenije  <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija <sup>^,◇</sup>
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	<u>zelo pogosti</u> hipotiroidizem	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<u>zelo pogosti</u> zmanjšan apetit  <u>pogosti</u> preobremenitev z železom, zmanjšana telesna masa	<u>pogosti</u> hiperglikemija <sup>◇</sup> , zmanjšan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>		<u>pogosti</u> spremembe razpoloženja <sup>◇,-</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>	<u>zelo pogosti</u> omotičnost, glavobol  <u>pogosti</u> parestezije	
<b>Srčne bolezni</b>		<u>pogosti</u> akutni miokardni infarkt <sup>^,◇</sup> , atrijska fibrilacija <sup>◇</sup> , srčno popuščanje <sup>◇</sup>
<b>Žilne bolezni</b>	<u>pogosti</u> hipertenzija, hematomi	<u>pogosti</u> venski tromboembolični dogodki, pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija <sup>^,◇</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<u>zelo pogosti</u> epistaksa <sup>^</sup>	
<b>Bolezni prebavil</b>	<u>zelo pogosti</u> driska <sup>◇</sup> , bolečina v trebuhu (vključno z zgornjim delom trebuha), navzea, bruhanje, zaprtje  <u>pogosti</u> suha usta, dispepsija	<u>pogosti</u> driska <sup>◇</sup> , navzea, zobobol
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<u>zelo pogosti</u> izpuščaji, suha koža, pruritus	<u>pogosti</u> izpuščaji, pruritus

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v mišicah in kosteh (vključno z bolečino v hrbtu <sup>◇</sup> in bolečino v udih), artralgiya, mialgiya	<u>pogosti</u> bolečina v hrbtu <sup>◇</sup>
<b>Bolezni sečil</b>		<u>pogosti</u> odpoved ledvic <sup>◇</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>zelo pogosti</u> utrujenost, periferni edemi, sindrom gripi podobne bolezni (vključno z zvišano telesno temperaturo, kašljem, faringitisom, mialgijo, mišično-skeletno bolečino, glavobolom)	<u>pogosti</u> zvišana telesna temperatura
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		<u>pogosti</u> padanje

<sup>^</sup> Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>◇</sup> Neželeni dogodki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri mielodisplastičnih sindromih poročali kot o resnih.

~ O spremembah razpoloženja so poročali kot o pogostem resnem neželenem dogodku v študiji mielodisplastičnih sindromov faze III; niso poročali kot o neželenem dogodku 3. ali 4. stopnje.

Algoritem, ki so ga uporabili za vključitev v SmPC: vsi neželeni učinki, zajeti z algoritmom študije faze III, so vključeni v EU SmPC. Za te neželene učinke so dodatno preverili pogostnost neželenih učinkov, zajetih z algoritmom študije faze II, in če je bila pogostnost neželenih učinkov v študiji faze II večja kot v študiji faze III, je bil neželeni učinek vključen v EU SmPC s pogostnostjo, s katero se je pojavljal v študiji faze II.

# Algoritem, ki so ga uporabili pri mielodisplastičnih sindromih:

- Študija mielodisplastičnih sindromov faze III (dvojno slepa varnostna populacija, razlika med lenalidomidom 5/10 mg in placebom glede na začetno shemo odmerjanja se je pojavila pri vsaj 2 preskušancih).
  - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 5\%$  preskušancev z lenalidomidom in vsaj 2 % razlika v deležu med lenalidomidom in placebom.
  - Vsi neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 1 % preskušancev z lenalidomidom in vsaj 1 % razlika v deležu med lenalidomidom in placebom.
  - Vsi resni neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 1 % preskušancev z lenalidomidom in vsaj 1 % razlika v deležu med lenalidomidom in placebom.
- Študija mielodisplastičnih sindromov faze II
  - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 5\%$  preskušancev, zdravljenih z lenalidomidom.
  - Vsi neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 1 % preskušancev, zdravljenih z lenalidomidom.
  - Vsi resni neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 1 % preskušancev, zdravljenih z lenalidomidom.

#### Preglednica 4: Neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru kliničnih študij pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z lenalidomidom

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3.-4. stopnje / pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u>zelo pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◇</sup> , nazofaringitis, pljučnica <sup>◇</sup>  <u>pogosti</u> sinuzitis	<u>pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) <sup>◇</sup> , pljučnica <sup>◇</sup>
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	<u>pogosti</u> z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave	<u>pogosti</u> z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave, ploščatocelični kožni rak <sup>^◇</sup> , bazalnocelični karcinom <sup>^◇</sup>

<b>Organski sistem / preferenčni izraz</b>	<b>Vsi neželeni učinki/pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki 3.-4. stopnje / pogostnost</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija <sup>^</sup> , nevtropenija <sup>^,◇</sup> , levkopenije <sup>◇</sup> , anemija <sup>◇</sup>  <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija <sup>^,◇</sup>	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija <sup>^</sup> , nevtropenija <sup>^,◇</sup> , anemija <sup>◇</sup>  <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija <sup>^,◇</sup> , levkopenije <sup>◇</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<u>zelo pogosti</u> zmanjšan apetit, zmanjšana telesna masa, hipokaliemija  <u>pogosti</u> dehidracija <sup>◇</sup>	<u>pogosti</u> dehidracija <sup>◇</sup> , hiponatriemija, hipokalcemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	<u>pogosti</u> nespečnost	
<b>Bolezni živčevja</b>	<u>pogosti</u> disgevizija, glavobol, periferna nevropatija	<u>pogosti</u> periferna senzorična nevropatija, letargija
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<u>pogosti</u> vrtoglavica	
<b>Srčne bolezni</b>		<u>pogosti</u> miokardni infarkt (vključno z akutnim) <sup>^,◇</sup> , srčno popuščanje
<b>Žilne bolezni</b>	<u>pogosti</u> hipotenzija <sup>◇</sup>	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza <sup>◇</sup> , pljučna embolija <sup>^,◇</sup> , hipotenzija <sup>◇</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<u>zelo pogosti</u> dispneja <sup>◇</sup>	<u>pogosti</u> dispneja <sup>◇</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	<u>zelo pogosti</u> driska <sup>◇</sup> , navzea <sup>◇</sup> , bruhanje <sup>◇</sup> , zaprtje  <u>pogosti</u> bolečina v trebuhu <sup>◇</sup>	<u>pogosti</u> driska <sup>◇</sup> , bolečina v trebuhu <sup>◇</sup> , zaprtje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<u>zelo pogosti</u> izpuščaji (vključno z alergijskim dermatitisom), pruritus  <u>pogosti</u> nočno znojenje, suha koža	<u>pogosti</u> izpuščaji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v hrbtu  <u>pogosti</u> artralgiya, bolečina v udih, mišična šibkost <sup>◇</sup>	<u>pogosti</u> bolečina v hrbtu, mišična šibkost <sup>◇</sup> , artralgiya, bolečina v udih
<b>Bolezni sečil</b>		<u>pogosti</u> odpoved ledvic <sup>◇</sup>

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3.-4. stopnje / pogostnost
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>zelo pogosti</u> utrujenost, astenija <sup>◇</sup> , periferni edemi, sindrom gripi podobne bolezni (vključno z zvišano telesno temperaturo <sup>◇</sup> , kašljem)  <u>pogosti</u> mrzlica	<u>pogosti</u> zvišana telesna temperatura <sup>◇</sup> , astenija <sup>◇</sup> , utrujenost

<sup>^</sup>Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

<sup>◇</sup>Neželeni dogodki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri limfomu plaščnih celic poročali kot resnih.

Algoritem, ki so ga uporabili pri limfomu plaščnih celic:

- Kontrolirana študija limfoma plaščnih celic faze II
  - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 5$  % preskušancev v skupini z lenalidomidom in vsaj 2 % razlika v deležu med skupino z lenalidomidom in kontrolno skupino.
  - Vsi neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 1$  % preskušancev v skupini z lenalidomidom in vsaj 1,0 % razlika v deležu med skupino z lenalidomidom in kontrolno skupino.
  - Vsi resni neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 1$  % preskušancev v skupini z lenalidomidom in vsaj 1,0 % razlika v deležu med skupino z lenalidomidom in kontrolno skupino.
- Študija limfoma plaščnih celic faze II z eno skupino
  - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri  $\geq 5$  % preskušancev.
  - Vsi neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 2 ali več preskušancih.
  - Vsi resni neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri 2 ali več preskušancih.

*Povzetek neželenih učinkov v obdobju trženja v obliki preglednice*

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov, ugotovljenih v ključnih kliničnih preskušanjih, je bila naslednja preglednica sestavljena iz podatkov, zbranih v obdobju trženja.

**Preglednica 5: Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom**

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3.-4. stopnje / pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<u>neznana</u> virusne okužbe, vključno z reaktivacijo virusa herpesa zostra in virusa hepatitisa B	<u>neznana</u> virusne okužbe, vključno z reaktivacijo virusa herpesa zostra in virusa hepatitisa B
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		<u>redki</u> sindrom tumorske lize
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<u>neznana</u> zavrnitev presajenega organa	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<u>neznana</u> pridobljena hemofilija	
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	<u>pogosti</u> hipertiroidizem	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		<u>neznana</u> intersticijski pnevmonitis

<b>Bolezni prebavil</b>		<u>neznana</u> pankreatitis, perforacija prebavil (vključno s perforacijo divertiklov, tankega in debelega črevesa)^
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<u>neznana</u> akutna odpoved jeter^, toksični hepatitis^, citolitični hepatitis^, holestatični hepatitis^, mešani citolitični/holestatični hepatitis^	<u>neznana</u> akutna odpoved jeter^, toksični hepatitis^
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		<u>občasni</u> angioedem  <u>redki</u> Stevens-Johnsonov sindrom^, toksična epidermalna nekroliza^  <u>neznana</u> levkocitoklastični vaskulitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi^

^ Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Teratogenost*

Lenalidomid je strukturno soroden talidomidu. Talidomid je znana za človeka teratogena učinkovina, ki povzroča hude, smrtno nevarne okvare ploda. Lenalidomid je pri opicah povzročil deformacije, ki so podobne deformacijam, opisanim pri talidomidu (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pri jemanju lenalidomida med nosečnostjo se pri ljudeh pričakuje teratogeni učinek.

#### *Nevtropenija in trombocitopenija*

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, pri katerih je bila opravljena ASCT, zdravljeni z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom*

Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom po ASCT je povezano z večjo pogostnostjo nevtropenije 4. stopnje kot vzdrževalno zdravljenje s placebom (32,1 % proti 26,7 % [16,1 % proti 1,8 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v študiji CALGB 100104 oziroma 16,4 % proti 0,7 % v študiji IFM 2005-02). O nevtropeniji kot neželenem dogodku zaradi zdravljenja, ki je povzročila prekinitve zdravljenja z lenalidomidom, so poročali pri 2,2 % bolnikov v CALGB 100104 oziroma pri 2,4 % bolnikov v IFM 2005-02. O febrilni nevtropeniji 4. stopnje so poročali s podobno pogostnostjo v skupinah z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom v primerjavi s skupinami, ki so prejemale vzdrževalno zdravljenje s placebom v obeh študijah (0,4 % proti 0,5 % [0,4 % proti 0,5 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v CALGB 100104 oziroma 0,3 % proti 0 % v IFM 2005-02).

Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom po ASCT je povezano z večjo pogostnostjo trombocitopenije 3. ali 4. stopnje kot vzdrževalno zdravljenje s placebom (37,5 % proti 30,3 % [17,9 % proti 4,1 % po začetku vzdrževalnega zdravljenja] v študiji CALGB 100104 oziroma 13,0 % proti 2,9 % v študiji IFM 2005-02).

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku*

Kombinacija lenalidomida z deksametazonom v majhnem odmerku pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z manjšo pogostnostjo nevtropenije 4. stopnje (8,5 % pri Rd in Rd18) v primerjavi z MPT (15 %). Febrilno nevtropenijo 4. stopnje so redko opazili (0,6 % pri Rd in Rd18 v primerjavi z 0,7 % pri MPT).

Kombinacija lenalidomida z deksametazonom v majhnem odmerku pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z manjšo pogostnostjo trombocitopenije 3.

in 4. stopnje (8,1 % pri Rd in Rd18) v primerjavi z MPT (11 %).

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom*

Kombinacija lenalidomida z melfalanom in prednizonom pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z večjo pogostnostjo nevtropenije 4. stopnje (34,1 % pri MPR+R/MPR+p) v primerjavi z MPp+p (7,8 %). Opazili so večjo pogostnost febrilne nevtropenije 4. stopnje (1,7 % pri MPR+R/MPR+p v primerjavi z 0,0 % pri MPp+p).

Kombinacija lenalidomida z melfalanom in prednizonom pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z večjo pogostnostjo trombocitopenije 3. in 4. stopnje (40,4 % pri MPR+R/MPR+p) v primerjavi z MPp+p (13,7 %).

- *Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo*

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana s povečano incidenco nevtropenije 4. stopnje (5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon). Epizode febrilne nevtropenije 4. stopnje so opazili redko (0,6 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 0,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon).

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana s povečano incidenco trombocitopenije 3. in 4. stopnje (9,9 % 3. stopnje in 1,4 % 4. stopnje pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, v primerjavi z 2,3 % 3. stopnje in 0,0 % 4. stopnje pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deksametazon).

- *Bolniki z mielodisplastičnimi sindromi*

Pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi je lenalidomid povezan s povečano incidenco nevtropenije 3. ali 4. stopnje (74,6 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid, v primerjavi s 14,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo v študiji faze III). Epizode febrilne nevtropenije 3. ali 4. stopnje so opazili pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli lenalidomid, v primerjavi z 0,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Lenalidomid je povezan s povečano incidenco trombocitopenije 3. ali 4. stopnje (37 % pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid, v primerjavi z 1,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v študiji faze III).

- *Bolniki z limfomom plaščnih celic*

Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic je lenalidomid povezan z večjo incidenco nevtropenije 3. ali 4. stopnje (43,7 % pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom, v primerjavi s 33,7 % pri bolnikih v kontrolni skupini v študiji faze II). Epizode febrilne nevtropenije 3. ali 4. stopnje so opazili pri 6,0 % bolnikov, zdravljenih z lenalidomidom, v primerjavi z 2,4 % pri bolnikih v kontrolni skupini.

#### *Venska trombembolija*

Zvečano tveganje za globoka venska trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE) je povezano z uporabo kombinacije lenalidomida z deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih z melfalanom in prednizonom, ali pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi in limfomom plaščnih celic, zdravljenimi z monoterapijo z lenalidomidom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravil za spodbujanje eritropoeze ali globoka venska tromboza v anamnezi lahko pri teh bolnikih tudi povečata tveganje za trombozo.

#### *Miokardni infarkt*

O miokardnem infarktu so poročali pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid, zlasti pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja.

#### *Motnje hemostaze*

Motnje hemostaze so navedene pod več organskimi sistemi: boleznimi krvi in limfatičnega sistema; boleznimi živčevja (intrakranialna krvavitev); boleznimi dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (epistaksa); boleznimi prebavil (krvavitve iz dlesni, krvavitve iz hemoroidov, krvavitve iz rektuma); boleznimi sečil (hematurija); poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih (kontuzija) in žilne bolezni

(ekhimoza).

#### *Alergijske reakcije*

Poročali so o primerih alergijskih reakcij/preobčutljivostnih reakcij. V literaturi poročajo o možnosti navzkrižnih reakcij med lenalidomidom in talidomidom.

#### *Hude kožne reakcije*

Pri uporabi lenalidomida so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s SJS, TEN in DRESS. Bolniki z anamnezo hudega izpuščaja, ki je povezan z zdravljenjem s talidomidom, ne smejo prejemati lenalidomida (glejte poglavje 4.4).

#### *Druge primarne malignosti*

\*V kliničnih preskušanih bolnikov s plazmocitomom, predhodno zdravljenih z lenalidomidom/deksametazonom, v primerjavi s kontrolnimi skupinami, ki so jih pretežno sestavljali bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom kože.

#### *Akutna mieloična levkemija*

- *Diseminirani plazmocitom*

V kliničnih preskušanih novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma so pri bolnikih, ki so se zdravili z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom ali takoj po HDM/ASCT, opazili primere AML (glejte poglavje 4.4). Tega zvečanja niso opazili v kliničnih preskušanih novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so jemali lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom v majhnem odmerku, v primerjavi s talidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom.

- *Mielodisplastični sindromi*

Izhodiščne spremenljivke, vključno s kompleksno citogenetiko in mutacijo TP53, so povezane z napredovanjem v AML pri bolnikih, ki so odvisni od transfuzij in imajo nepravilnost del(5q) (glejte poglavje 4.4). Ocenjeno dveletno kumulativno tveganje napredovanja v AML je bilo 13,8 % pri bolnikih z izolirano nepravilnostjo del(5q) v primerjavi s 17,3 % pri bolnikih z nepravilnostjo del(5q) in še eno dodatno citogenetsko nepravilnostjo in 38,6 % pri bolnikih s kompleksnim kariotipom. V post-hoc analizi kliničnega preskušanja lenalidomida pri mielodisplastičnih sindromih je bil dveletni delež napredovanja v AML ocenjen na 27,5 % pri bolnikih s pozitivnim IHC-p53 in na 3,6 % pri bolnikih z negativnim IHC-p53 ( $p=0,0038$ ). Pri bolnikih s pozitivnim IHC-p53 so opazili manjši delež napredovanja v AML pri bolnikih, ki so dosegli odziv neodvisnosti od transfuzij (TI) (11,1 %), v primerjavi z neodzivnimi bolniki (34,8 %).

#### *Bolezni jeter*

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih v obdobju trženja (z neznano pogostnostjo): akutna odpoved jeter in holestaza (oboje potencialno smrtno), toksični hepatitis, citolitični hepatitis in mešani citolitični/holestatski hepatitis.

#### *Rabdomioliza*

Opazili so redke primere rabdomiolize, nekatere takrat, ko so lenalidomid dajali skupaj s statinom.

#### *Bolezni ščitnice*

Poročali so o primerih hipotiroidizma in hipertiroidizma (glejte poglavje 4.4 Bolezni ščitnice).

#### *Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave in sindrom tumorske lize*

V študiji MCL-002 je imelo z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave (TFR) približno 10 % bolnikov, zdravljenih z lenalidomidom, v primerjavi z 0 % v kontrolni skupini. Večina primerov se je pojavila v 1. ciklu, za vse so ocenili, da so povezani z zdravljenjem in večina poročil je bila 1. ali 2. stopnje. Pri bolnikih z visokim MIPI v času diagnoze ali z masivno boleznijo (vsaj ena lezija, ki meri  $\geq 7$  cm po najdaljšem premeru) v izhodišču lahko obstaja tveganje za TFR. V študiji MCL-002 so poročali o sindromu tumorske lize pri enem bolniku v vsaki od obeh skupin zdravljenja. V podporni študiji MCL-001 je imelo TFR približno 10 % preskušancev; vsa poročila so govorila o resnosti 1. ali 2. stopnje in za vse so ocenili, da so povezani z zdravljenjem. Večina dogodkov se je



pojavi v 1. ciklu. V študiji MCL-001 ni bilo poročil o sindromu tumorske lize (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolezni prebavil*

Med zdravljenjem z lenalidomidom so poročali o perforacijah prebavil, kar lahko vodi v septične zaplete in je lahko povezano s smrtnim izidom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni izkušenj z obravnavanjem prevelikega odmerjanja lenalidomida pri bolnikih, čeprav so bili v študijah intervalov odmerjanja nekateri bolniki izpostavljeni odmerkom do 150 mg, v študijah z enim odmerkom pa so bili nekateri bolniki izpostavljeni odmerkom do 400 mg. V teh študijah so bili toksični učinki, ki so omejevali odmerjanje, predvsem hematološki. Ob prevelikem odmerjanju se svetuje podpora nega.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AX04

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja lenalidomida vključuje antineoplastične, antiangiogenetske, proeritropoetske in imunomodulatorne lastnosti. Lenalidomid zavira proliferacijo nekaterih hematopoetskih tumorskih celic (vključno s tumorskimi celicami DP v plazmi in celicami z delecijo v kromosomu 5), okrepi celično imunost, ki jo posredujejo celice T in naravne ubijalke (NK - *Natural Killer*), ter poveča število celic NKT, zavira angiogenezo, tako da blokira migracijo in adhezijo endotelijskih celic in tvorbo mikrožil, izboljša fetalno sintezo hemoglobina v hematopoetskih zarodnih celicah CD34+ in zavira sintezo proinflatornih citokinov (npr. TNF- $\alpha$  in IL-6) v monocitih.

Pri MDS del(5q) so pokazali, da lenalidomid selektivno zavira abnormalni klon, tako da zveča apoptozo celic del(5q).

Lenalidomid se veže neposredno na cereblon, ki je sestavni del encimskega kompleksa kulin-RING E3 ubikvitinske ligaze, ki vključuje beljakovino 1, ki se veže na poškodbe deoksiribonukleinske kisline (DNA) (DDB1- DNA damage-binding protein 1), kulin 4 (CUL4) in kulinski regulator 1 (Roc1-regulator of cullins 1). Cereblon v prisotnosti lenalidomida veže substratni beljakovini Aiolos in Ikaros, ki sta limfoidna transkripcijska faktorja, kar povzroči njuno ubikvitinacijo in posledično degradacijo, ki povzroči citotoksične in imunomodulacijske učinke.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost lenalidomida so ocenili v petih študijah faze III pri novo diagnosticiranem diseminiranem plazmocitomu, v dveh študijah faze III pri ponovljenem, na zdravljenje neodzivnem diseminiranem plazmocitomu, kot je opisano v nadaljevanju.

*Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom*

- Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena ASCT

Učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja z lenalidomidom so ocenili v dveh multicentričnih randomiziranih dvojno slepih študijah faze III z dvema skupinama in paralelnimi skupinami, kontroliranih s placebom: CALGB 100104 in IFM 2005-02.

*CALGB 100104*

Primerni so bili bolniki, stari 18 do 70 let, z aktivnim DP, zaradi katerega je bilo potrebno zdravljenje, brez predhodnega napredovanja bolezni po začetnem zdravljenju.

V 90–100 dneh po ASCT so bolnike randomizirali v razmerju 1:1 na vzdrževalno zdravljenje bodisi z lenalidomidom ali placebom. Vzdrževalni odmerek je bil 10 mg enkrat na dan od 1. do 28. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih (zvečan na do 15 mg enkrat na dan po 3 mesecih, če ni bilo toksičnosti, ki bi omejevala odmerek), zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni.

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo obdobje brez napredovanja bolezni (PFS – progression free survival) od randomizacije do datuma napredovanja bolezni ali smrti, kar se je zgodilo prej; moč študije je bila premajhna za doseg končnega cilja celokupnega preživetja. Vsega skupaj je bilo v študijo vključenih 460 bolnikov, od teh je bilo 231 bolnikov randomiziranih na lenalidomid in 229 bolnikov na placebo. Demografske značilnosti in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov so bile v obeh skupinah primerljive.

Dvojno slepi del študije je bil po priporočilu odbora za spremljanje podatkov prekinjen po prekoračitvi praga za vnaprej načrtovano vmesno analizo PFS. Po prekinitvi dvojno slepega zdravljenja so bolniki v skupini s placebom lahko zamenjali skupino in prejeli lenalidomid pred napredovanjem bolezni.

Rezultati PFS ob prekinitvi dvojno slepega zdravljenja po vnaprej načrtovani vmesni analizi, z datumom zaključka zbiranja podatkov 17. december 2009 (15,5 meseca sledenja), so pokazali 62 % zmanjšanje tveganja napredovanja bolezni ali smrti v prid lenalidomidu (HR = 0,38; 95 % IZ 0,27; 0,54; p <0,001). Mediana celokupnega PFS je bila 33,9 meseca (95 % IZ NE; NE) v skupini z lenalidomidom in 19,0 meseca (95 % IZ 16,2; 25,6) v skupini s placebom.

Izboljšani PFS so ugotovili v podskupini bolnikov s popolnim odgovorom in podskupini bolnikov, ki niso dosegli popolnega odgovora.

Rezultati študije, kjer je bil datum zaključka zbiranja podatkov 1. februar 2016, so prikazani v preglednici 6.

**Preglednica 6: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti**

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
<b>PFS, kot ga je ocenil raziskovalec</b>		
Mediana <sup>a</sup> časa PFS, meseci (95 % IZ) <sup>b</sup>	<b>56,9</b> (41,9; 71,7)	<b>29,4</b> (20,7; 35,5)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,76); <0,001	
<b>PFS2<sup>e</sup></b>		
Mediana <sup>a</sup> časa PFS2, meseci (95 % IZ) <sup>b</sup>	<b>80,2</b> (63,3; 101,8)	<b>52,8</b> (41,3; 64,0)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,48; 0,78); <0,001	
<b>Celokupno preživetje</b>		
Mediana <sup>a</sup> časa OS, meseci (95 % IZ) <sup>b</sup>	<b>111,0</b> (101,8; NE)	<b>84,2</b> (71,0; 102,7)
Stopnja 8-letnega preživetja, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>	<b>0,61</b> (0,46; 0,81); <0,001	
<b>Spremljanje</b>		
Mediana <sup>f</sup> (min, maks), meseci: vsi preživeli bolniki	<b>81,9</b> (0,0; 119,8)	<b>81,0</b> (4,1; 119,5)

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje tveganja; maks = maksimum; min = minimum; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje; PFS = obdobje brez napredovanja bolezni; SE = standardna napaka

<sup>a</sup> Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni

<sup>b</sup> 95 % IZ okrog mediane.

<sup>c</sup> Temelji na Coxovem modelu proporcionalnih tveganj, primerja funkcije tveganja, ki so povezane z navedenimi skupinami zdravljenja.

<sup>d</sup> Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank razlik med Kaplan-Meierjevimi krivuljami za navedene skupine zdravljenja.

<sup>e</sup> Končni cilj raziskave (PFS2). Lenalidomid, ki so ga prejeli preiskovanci v skupini s placebom, ki so zamenjali skupino po prekinitvi dvojno slepega zdravljenja pred napredovanjem bolezni, se ni štel za zdravljenje druge izbire.

<sup>f</sup> Mediana spremljanja po ASCT za vse preživele bolnike.

**Datuma zaključka zbiranja podatkov:** 17. december 2009 in 1. februar 2016

### *IFM 2005-02*

Primerni so bili bolniki, ki so bili ob postavitvi diagnoze stari < 65 let, pri katerih so opravili ASCT in so dosegli vsaj stabilen odgovor bolezni v času hematološkega okrevanja. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na vzdrževalno zdravljenje bodisi z lenalidomidom ali placebom. Po 2 ciklih konsolidacije z lenalidomidom (25 mg/dan, od 1. do 21. dne v 28-dnevem ciklu) je bil vzdrževalni odmerek 10 mg enkrat na dan od 1. do 28. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih (zvečan na do 15 mg enkrat na dan po 3 mesecih, če ni bilo toksičnosti, ki bi omejevala odmerek), zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni.

Primarni cilj študije je bil PFS, opredeljen od randomizacije do napredovanja bolezni ali smrti, kar se je zgodilo prej; moč študije je bila premajhna za doseg končnega cilja celokupnega preživetja. Vsega skupaj je bilo v študijo vključenih 614 bolnikov, od teh je bilo 307 bolnikov randomiziranih na lenalidomid in 307 bolnikov na placebo.

Dvojno slepi del študije je bil po priporočilu odbora za spremljanje podatkov prekinjen ob prekoračitvi praga za vnaprej načrtovano vmesno analizo PFS. Po prekinitvi dvojno slepega zdravljenja bolniki v skupini s placebom niso zamenjali skupine in prejeli lenalidomida pred napredovanjem bolezni. Zdravljenje v skupini z lenalidomidom je bilo po ugotovitvi različne pogostnosti SPM med skupinama prekinjeno kot proaktivni varnostni ukrep (glejte poglavje 4.4).

Rezultati PFS ob prekinitvi dvojno slepega zdravljenja po vnaprej načrtovani vmesni analizi, z datumom zaključka zbiranja podatkov 7. julij 2010 (31,4 meseca spremljanja), so pokazali 48% zmanjšanje tveganja napredovanja bolezni ali smrti v prid lenalidomidu (HR = 0,52; 95 % IZ 0,41; 0,66; p < 0,001). Mediana celokupnega PFS je bila 40,1 meseca (95 % IZ 35,7; 42,4) v skupini z lenalidomidom in 22,8 meseca (95 % IZ 20,7; 27,4) v skupini s placebom.

Izboljšanje PFS je bilo v podskupini bolnikov s popolno remisijo manjše kot v podskupini bolnikov, ki niso dosegli popolne remisije.

Posodobljena vrednost PFS, z datumom zaključka zbiranja podatkov 1. februar 2016 (96,7 meseca spremljanja), še vedno kaže prednost pri PFS: HR = 0,57 (95 % IZ 0,47; 0,68; p < 0,001). Mediana celokupnega PFS je bila 44,4 meseca (39,6; 52,0) v skupini z lenalidomidom in 23,8 meseca (95 % IZ 21,2; 27,3) v skupini s placebom. Pri PFS2 je bila vrednost HR 0,80 (95 % IZ 0,66; 0,98; p = 0,026) za lenalidomid v primerjavi s placebom. Mediana celokupnega PFS2 je bila 69,9 meseca (95 % IZ 58,1; 80,0) v skupini z lenalidomidom in 58,4 meseca (95 % IZ 51,1; 65,0) v skupini s placebom. Pri OS je bila vrednost HR 0,90: (95 % IZ 0,72; 1,13; p = 0,355) za lenalidomid v primerjavi s placebom. Mediana celokupnega časa preživetja je bila 105,9 meseca (95 % IZ 88,8; NE) v skupini z lenalidomidom in 88,1 meseca (95 % IZ 80,7; 108,4) v skupini s placebom.

- *Lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev matičnih celic*

Varnost in učinkovitost lenalidomida so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti študiji faze III s 3 skupinami (DP-020) bolnikov, ki so bili stari vsaj 65 let ali več ali, če so bili mlajši od 65 let, niso bili kandidati za presaditev matičnih celic, ker so presaditev matičnih celic odklonili ali pa presaditev matičnih celic bolniku ni bila na voljo zaradi stroškov ali kakšnih drugih razlogov. V študiji (DP-020) so primerjali lenalidomid in deksametazon (Rd), ki so ju dajali za dve različni časovni obdobji (t.j. do napredovanja bolezni [skupina Rd] ali za največ osemnajst 28-dnevnih ciklov [72 tednov, skupina Rd18]), z melfalanom, prednizonom in talidomidom (MPT) za največ dvanajst 42-dnevnih ciklov (72 tednov). Bolnike so randomizirali (1:1:1) na 1 od 3 skupin terapije. Pri randomizaciji so bolnike stratificirali po starosti (≤75 proti >75 let), stadiju (ISS stadija I in II proti stadiju III), in državi.

Bolniki v skupinah Rd in Rd18 so jemali lenalidomid 25 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne 28-dnevnih

ciklov v skladu s protokolom skupine. Deksametazon 40 mg so prejeli enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dne vsakega 28-dnevnega cikla. Začetni odmerek in shema odmerjanja za Rd in Rd18 so prilagodili starosti in funkciji ledvic (glejte poglavje 4.2). Bolniki, starejši od 75 let, so prejeli odmerek deksametazona 20 mg enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dne vsakega 28-dnevnega cikla. Vsi bolniki so med študijo prejeli profilaktično antikoagulacijo terapijo (heparin majhne molekulske mase, varfarin, heparin, acetilsalicilno kislino v majhnem odmerku).

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo obdobje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival). Vsega skupaj je bilo v študijo vključenih 1.623 bolnikov, od teh je bilo 535 bolnikov randomiziranih na Rd, 541 bolnikov na Rd18 in 547 bolnikov na MPT. Demografske značilnosti in z boleznijo povezane izhodiščne značilnosti bolnikov so bile dobro uravnovešene v vseh 3 skupinah. Na splošno rečeno so imeli preskušanci v študiji bolezni v napredovalem stadiju: od celotne populacije, vključene v študijo, jih je imelo 41 % ISS stadij III, 9 % hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina [CLcr] < 30 ml/min). Mediana starosti v vseh 3 skupinah je bila 73 let.

V posodobljeni analizi PFS, PFS2 in OS, kjer je bil datum zaključka zbiranja podatkov 3. marec 2014 in mediana časa spremljanja za vse preživele bolnike 45,5 meseca, so rezultati študije prikazani v Preglednici 7:

**Preglednica 7: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (meseči)</b>			
Mediana <sup>a</sup> časa PFS, meseči (95 % IZ) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>			
Rd proti MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd proti Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 proti MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>PFS2<sup>e</sup> – (meseči)</b>			
Mediana <sup>a</sup> časa PFS2, meseči (95 % IZ) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>			
Rd proti MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd proti Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 proti MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Celokupno preživetje (meseči)</b>			
Mediana <sup>a</sup> časa OS, meseči (95 % IZ) <sup>b</sup>	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % IZ] <sup>c</sup> ; vrednost p <sup>d</sup>			
Rd proti MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd proti Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 proti MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
<b>Spremljanje (meseči)</b>			
Mediana <sup>f</sup> (min, maks): vsi bolniki	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Odgovor plazmocitoma<sup>g</sup> n (%)</b>			
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)
celokupni odgovor: CR, VGPR, ali PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Trajanje odgovora – (meseči)<sup>h</sup></b>			
Mediana <sup>a</sup> (95 % IZ) <sup>b</sup>	35,0 (27,9 ; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapija proti plazmocitomu; IZ = interval zaupanja; CR = popolni odgovor; d = deksametazon v majhnem odmerku; HR = razmerje ogroženosti; IMWG = Mednarodna delovna skupina za plazmocitom; IRAC = neodvisni odbor za presojo odzivov; M = melfalan; maks = maksimum; min = minimum; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje; P = prednizon; PFS = obdobje brez napredovanja bolezni; PR = delni odgovor; R = lenalidomid; Rd = Rd se daje, dokler ni dokumentirano napredovanje bolezni; Rd18 = Rd se daje ≥ 18 ciklov; SE = standardna napaka; T = talidomid; VGPR = zelo dober delni odgovor.

<sup>a</sup> Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

<sup>b</sup> 95 % IZ okrog mediane.

<sup>c</sup> Temelji na Coxovem modelu proporcionalnih tveganj, primerja funkcije tveganja, ki so povezane z navedenimi skupinami zdravljenja.

<sup>d</sup> Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank razlik med Kaplan-Meierjevimi krivuljami za navedene skupine zdravljenja.

<sup>e</sup> Končni cilj raziskave (PFS2).

<sup>f</sup> Mediana je univariaten podatek brez prilagajanja samo delno znanim podatkom.

<sup>g</sup> Najboljša ocena odziva po strokovni presoji med fazo zdravljenja tekom študije (za definicije vsake kategorije odzivov, Datum zaključka zbiranja podatkov 24. maja 2013).

<sup>h</sup> Datum zaključka zbiranja podatkov 24. maj 2013.

- *Lenalidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, ki jim sledi vzdrževalno zdravljenje, pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev*

Varnost in učinkovitost lenalidomida so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji faze III s 3 skupinami (DP-015) pri bolnikih, ki so bili stari vsaj 65 let in so imeli serumski kreatinin < 2,5 mg/dl. V študiji so primerjali lenalidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom (MPR) z vzdrževalno terapijo z lenalidomidom do napredovanja bolezni ali brez nje, z melfalanom in prednizonom za največ 9 ciklov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1:1 na eno od 3 skupin terapije. Pri randomizaciji so bolnike stratificirali po starosti ( $\leq 75$  proti  $> 75$  let) in stadiju (ISS; stadija I in II proti stadiju III).

V tej študiji so raziskovali uporabo kombinirane terapije z MPR (melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih; prednizon 2 mg/kg peroralno od 1. do 4. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih; in lenalidomid 10 mg/dan peroralno od 1. do 21. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih) za indukcijsko zdravljenje, do največ 9 ciklov. Bolniki, ki so dokončali 9 ciklov ali ki niso mogli dokončati 9 ciklov zaradi intolerance, so nadaljevali z vzdrževalno terapijo z lenalidomidom 10 mg peroralno od 1. do 21. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih do napredovanja bolezni.

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo obdobje brez napredovanja bolezni (PFS). Vsega skupaj je bilo v študijo vključenih 459 bolnikov, od teh je bilo 152 bolnikov randomiziranih na MPR+R, 153 na MPR+p in 154 na MPp+p. Demografske značilnosti in z boleznijo povezane izhodiščne značilnosti bolnikov so bile uravnovešene v vseh 3 skupinah; pomembno je, da je imelo približno 50 % bolnikov, vključenih v vsako skupino, naslednje značilnosti: ISS stadij III in očistek kreatinina < 60 ml/min. Mediana starosti je bila 71 let v skupinah z MPR+R in MPR+p in 72 let v skupini z MPp+p.

V analizi PFS, PFS2, OS, kjer je bil datum zaključka zbiranja podatkov april 2013 in kjer je bila mediana časa spremljanja za vse preživele osebe 62,4 meseca, so rezultati študije predstavljeni v preglednici 8:

**Preglednica 8: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp+p (N = 154)</b>
<b>PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (meseči)</b>			
Mediana <sup>a</sup> časa PFS, meseči (95 % IZ)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R proti MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p proti MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
<b>PFS2 – (meseči)<sup>g</sup></b>			
Mediana <sup>a</sup> časa PFS2, meseči (95 % IZ)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R proti MPR+p	0,77 (0,59 ; 1,02); 0,065		
MPR+p proti MPp+p	0,92 (0,71 ; 1,19); 0,051		
<b>Celokupno preživetje (meseči)</b>			
Mediana <sup>a</sup> časa OS, meseči (95 % IZ)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)

HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R proti MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p proti MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Spremljanje (meseči)			
	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
mediana (min, maks): vsi bolniki	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
<b>Odgovor plazmocitoma po oceni raziskovalca n (%)</b>			
popolni odgovor (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
delni odgovor (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
stabilna bolezen (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
odgovora ni mogoče oceniti (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Trajanje odgovora po oceni raziskovalca (CR+PR) – (meseči)</b>			
mediana <sup>a</sup> (95 % IZ)	26,5 (19,4 ; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IZ = interval zaupanja; CR = popolni odgovor HR = razmerje ogroženosti; M = melfalan; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje; p = placebo; P = prednizon;

PD = napredujoča bolezen; PR = delni odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolezen; VGPR = zelo dober delni odgovor.

<sup>a</sup> Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

<sup>b</sup> PFS2 (končni cilj raziskave) je bilo definirano za vse bolnike (ITT) kot čas od randomizacije do začetka 3. linije zdravljenja plazmocitoma (AMT) ali smrti za vse randomizirane bolnike.

#### Podporne študije novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma

Odprto, randomizirano, multicentrično študijo faze III (ECOG E4A03) so opravili pri 445 bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom; 222 bolnikov so randomizirali na skupino lenalidomida/deksametazona v majhnem odmerku, 223 pa so jih randomizirali na skupino lenalidomida/deksametazona v standardnem odmerku. Bolniki, ki so bili randomizirani na skupino lenalidomida/deksametazona v standardnem odmerku, so prejeli lenalidomid 25 mg/dan od 1. do 21. dne vsakih 28 dni plus deksametazon 40 mg/dan od 1. do 4. dne, od 9. do 12. dne in od 17. do 20. dne vsakih 28 dni prve štiri cikle. Bolniki, randomizirani na skupino lenalidomida/deksametazona v majhnem odmerku, so prejeli lenalidomid 25 mg/dan od 1. do 21. dne vsakih 28 dni plus deksametazon v majhnem odmerku – 40 mg/dan na 1., 8., 15. in 22. dan vsakih 28 dni. V skupini z lenalidomidom/deksametazonom v majhnem odmerku je 20 bolnikov (9,1 %) vsaj enkrat prekinilo odmerjanje, v primerjavi s 65 bolniki (29,3 %) v skupini z lenalidomidom/deksametazonom v standardnem odmerku.

V naknadni (post hoc) analizi so v populaciji bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom ugotovili manjšo smrtnost v skupini z lenalidomidom/deksametazonom v majhnem odmerku (6,8 % (15/220) v primerjavi s skupino z lenalidomidom/deksametazonom v standardnem odmerku (19,3 % (43/223), z mediano spremljanja 72,3 tedna.

Vendar pa pri daljšem spremljanju razlika v celokupnem preživetju v korist lenalidomida/deksametazona v manjšem odmerku kaže tendenco zmanjševanja.

#### Diseminirani plazmocitom z vsaj eno predhodno terapijo

Učinkovitost in varnost lenalidomida so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, paralelnih študijah faze III (DP-009 in DP-010), v katerih so primerjali zdravljenje z lenalidomidom in deksametazonom v primerjavi z zdravljenjem samo z deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so se že zdravili. Od 353 bolnikov v študijah DP-009 in DP-010, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, je bilo 45,6 % bolnikov starih 65 let ali več. Od 704 bolnikov, ki so jih ocenili v študijah DP-009 in DP-010, je bilo 44,6 % bolnikov starih 65 let ali več.

V obeh študijah so bolniki v skupini, ki je prejela lenalidomid/deksametazon (len/deks), od 1. do 21. dne enkrat na dan jemali 25 mg lenalidomida peroralno ter ustrezno kapsulo s placebom enkrat na

dan od 22. do 28. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Bolniki v skupini, ki je prejela placebo/deksametazon (placebo/deks), so jemali eno kapsulo s placebom od 1. do 28. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so v prvih 4 ciklih zdravljenja jemali 40 mg deksametazona enkrat na dan od 1. do 4. dne, od 9. do 12. dne in od 17. do 20. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Po prvih 4 ciklih zdravljenja je bil odmerek deksametazona zmanjšan na 40 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 4. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. V obeh študijah je zdravljenje trajalo do napredovanja bolezni. V obeh študijah so bile dovoljene prilagoditve odmerka glede na klinične in laboratorijske ugotovitve.

Primarni cilj za dokaz učinkovitosti v obeh študijah je bil čas do napredovanja bolezni (TTP – *time to progression*). V študiji DP-009 so skupno ocenili 353 bolnikov; 177 v skupini len/deks in 176 v skupini placebo/deks. V študiji DP-010 so skupno ocenili 351 bolnikov, 176 v skupini len/deks in 175 v skupini placebo/deks.

V obeh študijah so bile izhodiščna demografija in značilnosti, povezane z boleznijo, primerljive med skupinama len/deks in placebo/deks. Mediana starosti je bila v obeh populacijah bolnikov 63 let, s primerljivim razmerjem moških in žensk. Status zmogljivosti po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) je bil pri obeh skupinah primerljiv, prav tako kot število in vrsta predhodnih zdravljenj.

Vnaprej načrtovana vmesna analiza obeh študij je pokazala, da je pri primarnem cilju za dokaz učinkovitosti, TTP (mediana trajanja spremljanja 98,0 tednov), len/deks statistično pomembno učinkovitejši ( $p < 0,00001$ ) od deksametazona samega. Pogostnost popolnega odgovora in celokupnega odgovora je bila v skupini len/deks v obeh študijah pomembno večja kot v skupini placebo/deks. Rezultati teh analiz so kasneje privedli do razkritja podatkov v obeh študijah, da bi bolniki v skupini placebo/deks, lahko prejeli zdravljenje s kombinacijo len/deks.

Opravili so podaljšano sledilno analizo učinkovitosti z mediano sledenja 130,7 tedna. V preglednici 9 je povzetek rezultatov sledilnih analiz učinkovitosti – združenih študij DP-009 in DP-010.

V tej zbrani podaljšani sledilni analizi je bila mediana TTP 60,1 tedna (95 % IZ: 44,3; 73,1) pri bolnikih, ki so prejeli len/deks ( $n = 353$ ) v primerjavi z 20,1 tedna (95 % IZ: 17,7; 20,3) pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deks ( $n = 351$ ). Mediana obdobja brez napredovanja bolezni (PFS) je bila 48,1 tedna (95 % IZ: 36,4; 62,1) pri bolnikih, ki so prejeli len/deks, v primerjavi z 20,0 tedni (95 % IZ: 16,1; 20,1) pri bolnikih, ki so prejeli placebo/deks. Mediana trajanja zdravljenja je bila v celoti 44,0 tednov (min: 0,1; maks: 254,9) za len/deks in 23,1 tedna (min: 0,3 maks: 238,1) za placebo/deks. Pogostnost popolnega odgovora (CR – *complete response*), delnega odgovora (PR – *partial response*) in celokupnega odgovora (CR+PR) je bila še naprej v skupini, ki je prejela len/deks, v obeh študijah pomembno večja kot v skupini, ki je prejela placebo/deks. Mediana celokupnega preživetja v podaljšani sledilni analizi zbranih študij je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z len/deks, 164,3 tedna (95 % IZ: 145,1; 192,6), pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom/deks, pa 136,4 tedna (95 % IZ: 113,1; 161,7). Čeprav je 170 od 351 bolnikov, ki so jih naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo/deks, prejelo lenalidomid po napredovanju bolezni ali po tem, ko so razkrili podatke študij, je zbrana analiza celokupnega preživetja pokazala statistično pomembno večje preživetje v skupini, ki je prejela len/deks, kot pri skupini, ki je prejela placebo/deks (razmerje ogroženosti = 0,833; 95 % IZ = [0,687; 1,009],  $p = 0,045$ ).

**Preglednica 9: Povzetek rezultatov analiz učinkovitosti na datum zaključka podaljšanega sledenja – zbrani študiji DP-009 in DP-010 (zaključek 23. julija 2008 oziroma 2. marca 2008)**

Končni cilj	len/deks (n=353)	placebo/deks (n=351)	
Čas do dogodka			razmerje ogroženosti [95 % IZ], vrednost p <sup>a</sup>
Mediana časa do napredovanja bolezni [95 % IZ], tedni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001

Mediana obdobja brez napredovanja bolezni [95 % IZ], tedni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
--	-------------------	-------------------	------------------------------------



Končni cilj	len/deks (n=353)	placebo/deks (n=351)	
Mediana celokupnega preživetja [95 % IZ], tedni 1-letna stopnja celokupnega preživetja	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
<b>Stopnja odgovora</b>			<b>Razmerje obov [95 % IZ], vrednost p<sup>b</sup></b>
Celokupni odgovor [n, %] Popolni odgovor [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvostranski test log rank za primerjavo krivulj preživetja med zdravljenima skupinama. b: Dvostranski test hi-kvadrat s popravkom kontinuitete.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z lenalidomidom za vse podskupine pediatrične populacije z diseminiranim plazmocitomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lenalidomid ima asimetrični ogljikov atom, zato obstaja v dveh optično aktivnih oblikah, S(-) in R(+). Lenalidomid se izdeluje v obliki racematne zmesi. Lenalidomid je na splošno bolj topen v organskih topilih, vendar pa je najbolj topen v 0,1 N HCl raztopini.

### Absorpcija

Lenalidomid se hitro absorbira po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih na tešče, pri čemer so največje koncentracije v plazmi dosežene med 0,5 in 2 urama po odmerku. Pri bolnikih in zdravih prostovoljcih se največja koncentracija ( $C_{max}$ ) in površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC) večata sorazmerno z večanjem odmerka. Večkratno odmerjanje ne povzroča bistvenega kopičenja zdravila. V plazmi je relativna izpostavitvev S-enantiomera lenalidomida približno 56 % in R-enantiomera približno 44 %.

Sočasno dajanje z visokokaloričnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo obseg absorpcije, kar je povzročilo približno 20 % zmanjšanje površine pod krivuljo koncentracije po času (AUC) in 50 % zmanjšanje  $C_{max}$  v plazmi. Vendar pa so v glavnih registracijskih preskušanjih pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, kjer so ugotavljali učinkovitost in varnost lenalidomida, zdravilo dajali ne glede na vnos hrane. Zato se lahko lenalidomid daje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

*In vitro* je bila vezava ( $^{14}C$ )-lenalidomida na beljakovine v plazmi majhna. Povprečna vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je bila 23 %, pri zdravih prostovoljcih pa 29 %.

Lenalidomid je prisoten v humani spermi (< 0,01 % odmerka) po jemanju 25 mg/dan, 3 dni po ukinitvi zdravila pa učinkovine v spermi zdrave osebe ni več mogoče zaznati (glejte poglavje 4.4).

### Biotransformacija in izločanje

Rezultati študij presnove pri človeku *in vitro* kažejo, da lenalidomida ne presnavljajo encimi citokroma P450, kar kaže, da ni verjetno, da bi uporaba lenalidomida z zdravili, ki zavirajo encime citokroma P450, pri človeku povzročila presnovne interakcije med zdravili. Študije *in vitro* kažejo, da lenalidomid nima zaviralnega učinka na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ali UGT1A1. Zato ni verjetno, da bi lenalidomid povzročal kakšno klinično pomembno medsebojno delovanje zdravil, kadar ga dajemo sočasno s substrati teh encimov.

Študije *in vitro* kažejo, da lenalidomid ni substrat humanega proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein), prenašalcev (MRP - multidrug resistance protein) MRP1,

MRP2 ali MRP3, prenašalcev organskih anionov (OAT - organic anion transporter) OAT1 in OAT3, polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1), prenašalcev organskih kationov (OCT - organic cation transporters) OCT1 in OCT2, proteina MATE1 (MATE - multidrug and toxin extrusion protein) in prenašalcev organskih kationov (OCTN - organic cation transporters novel) OCTN1 in OCTN2.

Študije *in vitro* kažejo, da lenalidomid nima zaviralnega učinka na eksportno črpalko humanih žolčnih soli (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 in OCT2.

Večina lenalidomida se izloči preko ledvic. Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku pri osebah z normalnim delovanjem ledvic je bil 90 %, pri čemer se 4 % lenalidomida izloči z blatom.

Lenalidomid se slabo presnavlja, saj se 82 % odmerka izloči nespremenjenega z urinom. Hidroksi-lenalidomid predstavlja 4,59 % in N-acetil-lenalidomid predstavlja 1,83 % izločenega odmerka. Ledvični očistek lenalidomida presega stopnjo glomerulne filtracije, zato se vsaj do neke mere aktivno izloča.

Pri odmerkih 5 do 25 mg/dan je razpolovni čas v plazmi približno 3 ure pri zdravih prostovoljcih; pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom pa je bil od 3 do 5 ur.

#### Starejši bolniki

Posebnih kliničnih študij za ocenjevanje farmakokinetike lenalidomida pri starejših niso opravili. Analize populacijske farmakokinetike so zajele bolnike, stare od 39 do 85 let, in kažejo, da starost ne vpliva na očistek lenalidomida (izpostavljenost v plazmi). Starejši bolniki imajo večjo verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, zato je potrebna previdnost pri izbiri odmerka in priporočljivo je spremljanje ledvičnega delovanja.

#### Okvara ledvic

Farmakokinetiko lenalidomida so raziskovali pri osebah z okvaro ledvic zaradi nemalighnih stanj. V tej študiji so uporabljali dve metodi za razvrščanje delovanja ledvic: očistek kreatinina v urinu, merjen v obdobju, daljšem od 24 ur, in očistek kreatinina, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo. Rezultati kažejo, da se z zmanjšanjem delovanja ledvic (< 50 ml/min) sorazmerno manjša skupni očistek lenalidomida, zaradi česar se poveča vrednost AUC. AUC se je povečala za približno 2,5-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, 4-krat pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in 5-krat pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, v primerjavi s skupino, v kateri so bile združene osebe z normalnim delovanjem ledvic in osebe z blago okvaro ledvic. Razpolovni čas lenalidomida se je povečal s približno 3,5 ure pri osebah, pri katerih je bil kreatininski očistek > 50 ml/min, na več kot 9 ur pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic (< 50 ml/min). Vendar ledvična okvara ni spremenila absorpcije po peroralnem odmerku lenalidomida. Vrednost  $C_{max}$  je bila pri zdravih osebah in bolnikih z ledvično okvaro podobna. Približno 30 % zdravila v telesu je bilo odstranjenega v enem 4-urnem ciklu dialize. Priporočene prilagoditve odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic so opisane v poglavju 4.2.

#### Okvara jeter

Analize populacijske farmakokinetike so zajele bolnike z blagimi okvarami jeter (N=16, celotni bilirubin >1 do ≤1,5 x ULN ali AST > ULN) in kažejo, da blage okvare jeter ne vplivajo na očistek lenalidomida (izpostavljenost v plazmi). Za bolnike z zmernimi do hudimi okvarami jeter podatkov ni na voljo.

#### Drugi intrinzični dejavniki

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da telesna masa (33-135 kg), spol, rasa in vrsta hematološke malignosti (DP) nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek lenalidomida pri odraslih bolnikih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri opicah, ki so jim dajali lenalidomid v odmerkih od 0,5 do 4 mg/kg/dan, so izvedli študijo

embriofetalnega razvoja. Ugotovitve te študije kažejo, da lenalidomid povzroča zunanje malformacije, vključno z neperforiranim anusom in malformacijami zgornjih in spodnjih udov (ukrivljene, skrajšane, malformirane, malrotirane in/ali manjkajoče dele udov, oligo in/ali polidaktilijo) pri mladih samic opic, ki so med nosečnostjo prejemale to učinkovino.

Pri posameznih plodovih so opazili tudi različne visceralne učinke (spremenjeno barvo, rdeča žarišča v različnih organih, majhno brezbarvno gmoto nad atrioventrikularno zaklopko, majhen žolčnik, malformirano diafragmo).

Lenalidomid je lahko akutno toksičen; pri glodavcih so najmanjši smrtni odmerki po peroralni uporabi > 2.000 mg/kg/dan. Pri podganah je ponavljajoča se 26-tedenska peroralna uporaba odmerkov 75, 150 in 300 mg/kg/dan pri vseh treh odmerkih povzročila reverzibilno, od zdravljenja odvisno povečanje mineralizacije pielona, zlasti pri samicah. Odmerek, pri katerem niso opazili neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*), je bil manj kot 75 mg/kg/dan, kar je približno 25-krat več kot dnevna izpostavljenost pri človeku na podlagi vrednosti AUC. Do 20 tednov trajajoča ponavljajoča se peroralna uporaba odmerkov 4 in 6 mg/kg/dan je pri opicah povzročila umrljivost in pomembno toksičnost (precejšnjo izgubo telesne mase, zmanjšanje števila eritrocitov, limfocitov in trombocitov, krvavitve v več organih, vnetje prebavil, limfno atrofijo in atrofijo kostnega mozga). Ponavljajoča se 1-letna peroralna uporaba odmerkov 1 in 2 mg/kg/dan pri opicah je povzročila reverzibilne spremembe celularnosti kostnega mozga, rahlo zmanjšanje razmerja mieloidnih in eritroidnih celic ter atrofijo timusa. Opazili so rahlo supresijo števila levkocitov pri odmerku 1 mg/kg/dan, kar ustreza približno enakemu odmerku za človeka na osnovi primerjav vrednosti AUC.

Študije mutagenosti *in vitro* (bakterijske mutacije, človeški limfociti, mišji limfom, transformacija embrionalnih celic sirijskega hrčka) in *in vivo* (mikronukleus pri podganah) niso pokazale nikakršnih učinkov, povezanih z zdravilom, niti na ravni gena, niti kromosoma. Študij kancerogenosti z lenalidomidom niso opravili.

Študije razvojne toksičnosti so predhodno opravili na kuncih. Pri teh študijah so kunci prejemali peroralno 3, 10 in 20 mg/kg/dan. Pri odmerkih 10 in 20 mg/kg/dan so opazili od odmerka odvisno odsotnost srednjega pljučnega režnja, pri odmerku 20 mg/kg/dan pa premik ledvic. Čeprav so te učinke opazili pri odmerkih, ki so bili maternalno toksični, so lahko tudi posledica neposrednega učinka. Odstopanja mehkih tkiv in skeleta pri fetusih so opazili tudi pri odmerkih 10 in 20 mg/kg/dan.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule

laktoza  
mikrokristalna celuloza (E 460(i))  
premreženi natrijev karmelozat (E 468)  
magnezijev stearat (E 470b)

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)  
samo 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: indigotin (E132)  
samo 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: rumeni železov oksid (E172)

#### Tiskarsko črnilo

šelak (E904)  
propilenglikol (E1520)

črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid (E525)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

OPA/ALU/PVC/ALU pretisni omoti.  
V škatli je 7, 14, 21, 28 ali 42 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Kapsul ne odpirajte in ne drobite. Če pride prašek z lenalidomidom v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. V primeru stika lenalidomida s sluznico, jo morate temeljito sprati z obilico vode.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material vrnite farmacevtu za varno odstranjevanje v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02515/001-035

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 27. 11. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28. 2. 2019