

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 trda kapsula vsebuje 2,5 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 33,2 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 5 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 66,4 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 7,5 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 99,7 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 132,9 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 199,3 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 265,8 mg laktoze.

Ena trda kapsula vsebuje 25 mg lenalidomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 332,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

2,5 mg trde kapsule:

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

5 mg trde kapsule:

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

7,5 mg trde kapsule:

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

10 mg trde kapsule:

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

15 mg trde kapsule:

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

20 mg trde kapsule:

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

25 mg trde kapsule:

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 lahko kombiniramo samo z deksametazonom ali bortezomibom in deksametazonom ali melfalanom in prednizonom (glejte poglavje 4.2) 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.

Folikularni limfom

Zdravilo Lenalidomid Sandoz v kombinaciji z rituksimabom (protitelo proti-CD20) je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno zdravljenim folikularnim limfomom (1. – 3a. stopnje).

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)

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

Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev (ANC – *Absolute Neutrophil Count*) $< 1,0 \times 10^9/l$ 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-dnevnih ciklih. Priporočeni odmerek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Bolniki smejo nadaljevati z zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom do napredovanja bolezni ali intolerance.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

	lenalidomid ^a	deksametazon ^a
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

^aOdmere za obe zdravili lahko zmanjšujemo neodvisno.

- *Trombocitopenija*

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

^a 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.

- *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) - nevtropenija*

Ko se ANC	Priporočen potek zdravljenja ^a
prvič zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$, kadar je nevtropenija edina ugotovljena toksičnost	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z začetnim odmerkom enkrat na dan
vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ko ugotovite od odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z 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 enkrat na dan

^a 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.

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 bortezomibom in deksametazonom, ki mu sledita lenalidomid in deksametazon do napredovanja bolezni pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev

Začetno zdravljenje: Lenalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom

Zdravljenje z lenalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom se ne sme začeti, če je ANC < 1,0 x 10⁹/l in/ali število trombocitov < 50 x 10⁹/l.

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan na dneve 1-14 vsakega 21-dnevnega cikla v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom. Bortezomib je treba dajati s subkutano injekcijo (1,3 mg/m² telesne površine) dvakrat na teden na dneve 1, 4, 8 in 11 vsakega 21-dnevnega cikla. Za dodatne informacije o odmerku, shemi odmerjanja in prilagoditvah odmerka zdravil, ki jih dajete z lenalidomidom, glejte poglavje 5.1 in ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Priporoča se do osem 21-dnevnih ciklov zdravljenja (24 tednov začetnega zdravljenja).

Nadaljevanje zdravljenja: Lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom do napredovanja

Nadaljujte s 25 mg lenalidomida peroralno enkrat na dan na dneve 1-21 v ponovljenih 28-dnevnih ciklih v kombinaciji z deksametazonom. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

	lenalidomid ^a
Začetni odmerek	25 mg
Raven odmerka -1	20 mg
Raven odmerka -2	15 mg
Raven odmerka -3	10 mg
Raven odmerka -4	5 mg
Raven odmerka -5	2,5 mg

^a Odmerke za vsa zdravila lahko zmanjšujemo neodvisno.

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočen potek zdravljenja
zmanjša na < 30 x 10 ⁹ /l vrne na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravniyo odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 30 x 10 ⁹ /l vrne na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjo nižjo ravniyo odmerka enkrat na dan

- *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) - nevtropenija*

Ko se ANC	Priporočen potek zdravljenja ^a
prvič zmanjša na < 0,5 x 10 ⁹ /l vrne na ≥ 1 x 10 ⁹ /l, ko je nevtropenija edina ugotovljena toksičnost	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z začetnim odmerkom enkrat na dan
vrne na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, ko ugotovite od odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravniyo odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 0,5 x 10 ⁹ /l vrne na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjo najnižjo ravniyo odmerka enkrat na dan

^a 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 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 odmerki

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 ^a	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

^a 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 ravni 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.

• *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) - nevtropenija*

Ko se ANC	Priporočen potek zdravljenja ^a
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 od odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravni 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.

^a 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.

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) ^a
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)		

^a 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	Priporočen 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

- *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) - nevtropenija*

Ko se ANC	Priporočen potek zdravljenja ^a
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

^a 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.

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 odmerek

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	Priporočeni potek zdravljenja
---------------------------	-------------------------------

prvič zmanjša na $< 30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na ravni odmerka -1
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. Odmerka ne zmanjšajte pod 5 mg enkrat na dan

- *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) – nevtropenija*

Ko se ANC	Priporočeni potek zdravljenja ^a
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	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom pri začetnem odmerku enkrat na dan
vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, kadar opazite druge hematološke toksične učinke, razen nevtropenije	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

^a 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.

Folikularni limfom (FL)

Zdravljenja z lenalidomidom ni dovoljeno začeti, če je ANC $< 1 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, razen če je to posledica infiltracije limfoma v kostni mozeg.

Priporočeni odmerki

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 20 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih 28-dnevnikih ciklih do 12 ciklov zdravljenja. Priporočeni začetni odmerek rituksimaba je 375 mg/m^2 intravensko (i.v.) vsak teden 1. cikla (1., 8., 15. in 22. dan) in 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla za cikle od 2 do 5.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

Začetni odmerek	20 mg enkrat na dan na 1.-21. dan, vsakih 28 dni
Raven odmerka -1	15 mg enkrat na dan na 1.-21. dan, vsakih 28 dni
Raven odmerka -2	10 mg enkrat na dan na 1.-21. dan, vsakih 28 dni
Raven odmerka -3	5 mg enkrat na dan na 1.-21. dan, vsakih 28 dni

Za prilagoditve odmerka zaradi toksičnosti z rituksimabom glejte zadevni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov zmanjša na $< 50 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$	Priporočeni potek zdravljenja prekinite zdravljenje z lenalidomidom in kontrolirajte celotno krvno sliko vsaj vsakih 7 dni nadaljujte zdravljenje na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -1)
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod $30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in kontrolirajte celotno krvno sliko vsaj vsakih 7 dni nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom

na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2, -3). Ne uporabljajte odmerka pod ravnijo odmerka -3.

- *Absolutno število nevtrofilcev (ANC) - nevtropenija*

Ko se ANC zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /l za vsaj 7 dni ali	Priporočeni potek zdravljenja ^a
zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /l s pridruženno vročino (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ali zmanjša na < 0,5 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in kontrolirajte celotno krvno sliko kontrola celotne krvne slike vsaj vsakih 7 dni
vrne na ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -1)
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 1,0 x 10 ⁹ /l za vsaj 7 dni ali zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /l s pridruženno vročino (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ali zmanjša na < 0,5 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in kontrolirajte celotno krvno sliko vsaj vsakih 7 dni
vrne na ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2, -3). Ne uporabljajte odmerka pod ravnijo odmerka -3.

^a Po presoji zdravnika dodajte granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), če je nevtropenija edina toksičnost na ravni odmerka.

Folikularni limfom (FL)

Sindrom tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome)

Vsi bolniki morajo prejeti profilakso za TLS (alopurinol, rasburikazo ali drugo ustrezno zdravilo v skladu s smernicami ustanove) in morajo biti dobro hidrirani (peroralno) v prvem tednu prvega cikla zdravljenja ali v daljšem obdobju, če je klinično indicirano. Za spremljanje TLS je treba bolnikom vsak teden

prvega cikla in kot je klinično indicirano opraviti niz biokemijskih preiskav.

Pri bolnikih z laboratorijskim TLS ali kliničnim TLS 1. stopnje se lahko dajanje lenalidomida nadaljuje (z ohranitvijo odmerka), po presoji zdravnika pa se lahko odmerek zmanjša za eno raven in dajanje lenalidomida nadaljuje. Do odprave nenormalnih ravni elektrolitov je treba zagotoviti intenzivno intravensko hidracijo in ustrezno zdravstveno obravnavo v skladu z nacionalnimi priporočili. Za zmanjšanje hiperurikemije bo morda potrebno zdravljenje z rasburikazo.

Bolnik se hospitalizira po presoji zdravnika.

Pri bolnikih s kliničnim TLS 2. do 4. stopnje prekinite zdravljenje z lenalidomidom in tedensko ali kot je klinično indicirano izvajajte biokemijske preiskave. Do odprave nenormalnih ravni elektrolitov je treba zagotoviti intenzivno intravensko hidracijo in ustrezno zdravstveno obravnavo v skladu z nacionalnimi priporočili.

Bolnika se zdravi z rasburikazo in hospitalizira po presoji zdravnika. Če TLS izzveni na 0. stopnjo, je treba zdravljenje z lenalidomidom nadaljevati na naslednji nižji ravni po presoji zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave

Pri bolnikih z z zdravljenjem povzročenim zagonom rakave bolezni prehodne narave (TFR - tumour flare reaction) 1. ali 2. stopnje lahko po presoji zdravnika nadaljujete z lenalidomidom brez prekinitev ali prilagajanja. Po presoji zdravnika se lahko bolnika zdravi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

(NSAID), kortikosteroidi z omejenim trajanjem in/ali narkotičnimi analgetiki. Pri bolnikih s TFR 3. ali 4. stopnje prekinite zdravljenje z lenalidomidom in uvedite zdravljenje z NSAID, kortikosteroidi ali narkotičnimi analgetiki. Ko se TFR zmanjša na ≤ 1 . stopnjo, nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na enaki stopnji odmerka do konca cikla. Bolnike lahko zdravite le za obvladovanje simptomov v skladu s smernicami za zdravljenje 1. in 2. stopnje TFR (glejte poglavje 4.4).

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 ≤ 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, anafilaktični reakciji, 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 smotno 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-dnevnem ciklu zdravljenja.

Za bolnike, starejše od 75 let, zdravljene z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, 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.

- *Folikularni limfom*

Pri bolnikih s folikularnim limfomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinaciji z rituksimabom, je splošna stopnja neželenih učinkov v starostni skupini 65 let ali več, podobna kot pri bolnikih, starih manj kot 65 let. Splošne razlike v učinkovitosti med obema starostnima skupinama niso opazili.

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 ali folikularnim limfomom 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*

Delovanje ledvic (CLcr)	Prilagoditev odmerka (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 ¹
Huda okvara ledvic (CLcr < 30 ml/min, dializa ni potrebna)	7,5 mg enkrat na dan ² 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.

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

² V državah, kjer je na voljo 7,5 mg kapsula.

- *Folikularni limfom*

Delovanje ledvic (CLcr)	Prilagoditev odmerka (od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih)
Zmerna okvara ledvic ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg enkrat na dan ^{1,2}
Huda okvara ledvic (CLcr < 30 ml/min, dializa ni potrebna)	Podatki niso na voljo ³
Končna odpoved ledvic (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, dializa je potrebna)	Podatki niso na voljo ³

¹ Če bolnik dobro prenaša zdravljenje, se lahko odmerek po 2 ciklih zveča na 15 mg enkrat na dan.

² Za bolnike na začetnem odmerku 10 mg v primeru zmanjšanja odmerka za obvladovanje nevtropenije ali trombocitopenije 3. ali 4. stopnje ali druge toksičnosti 3. ali 4. stopnje, za katere sodimo, da so povezane z lenalidomidom, odmerka ni dovoljeno zmanjšati na manj kot 5 mg vsak drugi dan ali 2,5 mg enkrat na dan.

³ Bolniki s hudo ledvično okvaro ali ESRD so bili izključeni iz študije.

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

Kadar se lenalidomid daje v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba pred začetkom zdravljenja prebrati ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila.

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 malformacije, ki so podobne malformacijam 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 ≥ 50 let in naravna amenoreja ≥ 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, vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, ves čas zdravljenja in vsaj 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 najmanj 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 najmanj 7 dni 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 vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in vsaj 4 tedne po zdravljenju z lenalidomidom in celo med morebitnimi prekinitvami odmerjanja uporabljati vsaj eno zanesljivo kontracepcijsko metodo, razen če se zavežejo popolni in neprekinjeni abstinenci, 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 tromboembolijo 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 tromboembolijo 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 izdaje 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 vsaj vsake 4 tedne, vključno z vsaj 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 vsaj 7 dni po prekinitvi zdravljenja ne smejo darovati krvi.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri ravnanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Nosečnice ali ženske, ki menijo, da bi lahko bile noseče, s pretisnim omotom ali kapsulo ne smejo ravnati (glejte poglavje 6.6).

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 zdravljenja, skladno s shemami odmerjanja za odobrene indikacije (glejte poglavje 4.2), recepti za vse ostale bolnike pa za največ 12 tednov zdravljenja.

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 tromboembolični dogodki

Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom je kombinacija lenalidomida in deksametazona povezana z zvečanim tveganjem venske tromboembolije (predvsem globoke venske tromboze in pljučne embolije).

Tveganje venske trombembolije so 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.

Pljučna hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom, so poročali o primerih pljučne hipertenzije, ki se je včasih končala s smrtjo. Bolnike je treba oceniti glede znakov in simptomov obstoječe kardiopulmonalne bolezni pred uvedbo zdravljenja z lenalidomidom in med njim.

Nevtopenija in trombocitopenija

Nevtopenija 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.

Pri bolnikih s folikularnim limfomom mora biti shema spremljanja tedenska v prvih 3 tednih 1. cikla (28 dni), vsaka 2 tedna med 2. in 4. ciklom, nato pa na začetku vsakega naslednjega cikla. Morda bo treba prekiniti odmerjanje in/ali zmanjšati odmerek 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 dogodke 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 prekinitev 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). Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati primere zvišane telesne temperature, morda bo potrebna prekinitev 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 bortezomibom in deksametazonom*

V študiji SWOG S0777 so nevtropenijo 4. stopnje opazili manj pogosto v skupini z lenalidomidom v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom (RVd) v primerjavi s skupino Rd (2,7 % v primerjavi s 5,9 %). O febrilni nevtropeniji 4. stopnje so poročali s podobno pogostnostjo v skupini RVd in v skupini Rd (0,0 % v primerjavi z 0,4 %). Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o febrilnih epizodah; morda bo potrebna prekinitev zdravljenja in/ali zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2). Trombocitopenija 3. ali 4. stopnje je bila opažena pogosteje v skupini RVd v primerjavi s skupino Rd (17,2 % v primerjavi z 9,4 %).

- *Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev, zdravljeni z lenalidomidom v kombinaciji z majhnim odmerkom deksametazona*

Nevtropenijo 4. stopnje so opazili v skupinah z lenalidomidom v kombinaciji z deksametazonom 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 pogostnostjo 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).

- Folikularni limfom

Kombinacija lenalidomida z rituksimabom pri bolnikih s folikularnim limfomom je povezana z večjo incidenco nevtropenije 3. ali 4. stopnje v primerjavi z bolniki v skupini s placebo/rituksimabom. V skupini z lenalidomidom/rituksimabom so pogosteje opazili febrilno nevtropenijo in trombocitopenijo 3. ali 4. stopnje (glejte poglavje 4.8).

Bolezni ščitnice

Poročali so o primerih hipotiroidizma in hipertiroidizma. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo optimalno obvladanje 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 v kombinaciji z deksametazonom ali melfalanom in prednizonom ali lenalidomida v monoterapiji za zdravljenje novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma niso ugotovili zvečanja periferne nevropatije.

Kombinacija lenalidomida z intravenskim bortezomibom in deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom pa je povezana z večjo pogostnostjo periferne nevropatije. Pogostnost je bila manjša, kadar so bortezomib dajali subkutano. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.8 in povzetek glavnih značilnosti za bortezomib.

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.

- *Limfom plaščnih celic*

Priporoča se skrbno spremljanje in ocenjevanje glede pojava TFR. Pri bolnikih z visokim mednarodnim prognostičnim indeksom limfoma plaščnih celic (MIPI – *mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) v času diagnoze ali z obsežno boleznijo (vsaj ena lezija, ki meri ≥ 7 cm po najdaljšem premeru) v izhodišču lahko obstaja tveganje za pojav 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, NSAID in/ali narkotične analgetike. Odločitev za terapevtsko ukrepanje ob pojavu TFR mora temeljiti na skrbni klinični oceni posameznega bolnika (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

- *Folikularni limfom*

Priporoča se skrbno spremljanje in ocenjevanje glede pojava TFR. Zagon tumorja lahko posnema napredovanje bolezni. Bolnikom, ki so imeli TFR 1. in 2. stopnje, so za obvladovanje simptomov dajali kortikosteroide, NSAID in/ali narkotične analgetike. Odločitev za terapevtsko ukrepanje ob pojavu TFR mora temeljiti na skrbni klinični oceni posameznega bolnika (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Priporoča se skrbno spremljanje in ocenjevanje glede pojava TLS. Bolniki morajo biti dobro hidrirani in prejeti morajo profilakso za TLS, poleg izvajanja tedenskih krvnih preiskav v prvem ciklu ali še dlje, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

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 ukinili 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.

Alergijske reakcije in hude kožne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom, so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi dermatološkimi reakcijami, vključno s SJS, TEN in DRESS (glejte poglavje 4.8). 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 angioedemu, anafilaktični reakciji, 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. 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. Bolniki z anamnezo hudega izpuščaja, ki je povezan z zdravljenjem s talidomidom, ne smejo prejemati lenalidomida.

Druge primarne malignosti

V kliničnih preskušanih 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 bazalocelični ali ploščatocelični karcinom kože. Večina invazivnih SPM so bile malignosti s čvrstimi tumorji.

V kliničnih preskušanih bolnikov z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki niso bili primerni za presaditev, so ugotovili 4,9-kratno zvečanje incidence hematoloških SPM (primeri AML, MDS) 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).

Pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, je bila incidenca hematoloških SPM 0,00 - 0,16 na 100 oseb-let in incidenca SPM s čvrstimi tumorji 0,21 - 1,04 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 mieloidno 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 identificirana tveganja za AML, malignosti celic B in nemelanomski kožni rak (NMSC– non-melanoma skin cancer).

Druge primarne malignosti pri folikularnem limfomu

V študiji ponovljenega ali na zdravljenje neodzivnega iNHL, v katero so bili vključeni bolniki s folikularnim limfomom, niso opazili povečanega tveganja za SPM v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi s skupino s placebo/rituksimabom. Hematološki SPM za AML se je pojavil pri 0,29 na 100 oseb-let v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi z 0,29 na 100 oseb-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo/rituksimab. Stopnja incidence hematoloških SPM s čvrstimi tumorji (razen nemelanomski kožni raki) je bila 0,87 na 100 oseb-let v skupini lenalidomid/rituksimab, v primerjavi z 1,17 na 100 oseb-let pri bolnikih, ki so prejeli placebo/rituksimab z mediano spremljanja 30,59 meseca (razpon 0,6 do 50,9 meseca).

Nemelanomski kožni raki so identificirana tveganja in so sestavljeni iz ploščatoceličnih karcinomov kože in bazalnoceličnih karcinomov kože.

Zdravniki morajo bolnike spremljati zaradi razvoja SPM. Pri razmišljanju o zdravljenju z lenalidomidom je treba upoštevati tako možne koristi lenalidomida kot tveganja SPM.

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 odmere, 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. Pogostnejše 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 ≥ 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.

Virusna reaktivacija

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. 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.

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.

- *Bolniki z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom*

Intoleranca (neželeni 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 ≥ 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 ≥ 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.

Zdravilo Lenalidomid Sandoz vsebuje laktozo in natrij

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni „brez

natrija“.

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 rabdomiolizo, 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 specialistu 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 specialistu 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 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, 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 malformacije, ki so podobne malformacijam 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 (≥ 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 bortezomibom in deksametazonom

V študiji SWOG S0777 so bili resni neželeni učinki, ki so jih pogosteje (≥ 5 %) opazili pri lenalidomidu v kombinaciji z intravenskim bortezomibom in deksametazonom kot pri lenalidomidu v kombinaciji z deksametazonom, naslednji:

- hipotenzija (6,5 %), okužba pljuč (5,7 %), dehidracija (5,0 %).

Neželeni učinki, ki so bili pogosteje opaženi pri lenalidomidu v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom kot pri lenalidomidu v kombinaciji z deksametazonom, so bili: utrujenost (73,7 %), periferna nevropatija (71,8 %), trombocitopenija (57,6 %), zaprtje (56,1 %), hipokalcemija (50,0 %).

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 (≥ 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 (≥ 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 placebom 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 tromboembolija (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 ukinitvev 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.

Folikularni limfom

Celotni varnostni profil lenalidomida v kombinaciji z rituksimabom pri bolnikih s predhodno zdravljenim folikularnim limfomom, temelji na podatkih 294 bolnikov iz randomizirane kontrolirane študije 3. faze, NHL-007. Dodatno so v preglednico 5 vključeni neželeni učinki zdravila iz podporne študije NHL-008.

Resni neželeni učinki, ki so jih najpogosteje opazili (z razliko vsaj 1 odstotne točke) v študiji NHL-007 v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi s skupino placebo/rituksimab, so bili:

- febrilna nevtropenija (2,7 %),
- pljučna embolija (2,7 %),
- pljučnica (2,7 %).

V študiji NHL-007 so bili neželeni učinki, ki so jih pogosteje opazili v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi s skupino placebo/rituksimab (z najmanj 2-% večjo pogostostjo med skupinama), nevtropenija

(58,2 %), driska (30,8 %), levkopenija (28,8 %), zaprtje (21,9 %), kašelj (21,9 %) in utrujenost (21,9 %).

Tabelarni 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
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>zelo pogosti</u> pljučnice ^{◊,a} , okužbe zgornjih dihal, nevtropenična okužba, bronhitis [◊] , gripa [◊] , gastroenteritis [◊] , sinusitis, nazofaringitis, rinitis <u>pogosti</u> okužba [◊] , okužba sečil ^{◊,*} , okužba spodnjih dihal, okužba pljuč [◊]	<u>zelo pogosti</u> pljučnice ^{◊,a} , nevtropenična okužba <u>pogosti</u> sepsa ^{◊,b} , bakteriemija, okužba pljuč [◊] , bakterijska okužba spodnjih dihal, bronhitis [◊] , gripa [◊] , gastroenteritis [◊] , herpes zoster [◊] , okužba [◊]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>pogosti</u> mielodisplastični sindrom ^{◊,*}	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija ^{^,◊} , febrilna nevtropenija ^{^,◊} , trombocitopenija ^{^,◊} , anemija, levkopenija [◊] , limfopenija	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija ^{^,◊} , febrilna nevtropenija ^{^,◊} , trombocitopenija ^{^,◊} , anemija, levkopenija [◊] , limfopenija <u>pogosti</u> pancitopenija [◊]
Presnovne in prehranske motnje	<u>zelo pogosti</u> hipokaliemija	<u>pogosti</u> hipokaliemija, dehidracija
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u> parestezije <u>pogosti</u> periferna nevropatija ^c	<u>pogosti</u> glavobol
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> pljučna embolija ^{◊,*}	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza ^{^,◊,d}

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> kašelj <u>pogosti</u> dispneja [◇] , rinoreja	<u>pogosti</u> dispneja [◇]
Bolezni prebavil	<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
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>zelo pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	<u>zelo pogosti</u> izpuščaj, suha koža	<u>pogosti</u> izpuščaj, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi <u>pogosti</u> mialgija, bolečina v mišicah in kosteh	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura	<u>pogosti</u> utrujenost, astenija

[◇] Neželeni učinki, za katere v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z NDDP, pri katerih je bila opravljena ASCT, poročajo, da so resni

^{*} Se nanaša samo na hude neželene učinke

[^] Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov

^a "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.

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

^c "Periferna nevropatija", kombiniran izraz za neželene dogodke, vključuje naslednje PT: periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, polinevropatija

^d "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 bortezomibom in deksametazonom, ali z melfalanom in prednizonom

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

<p>Infekcijske in parazitske bolezni</p>	<p><u>zelo pogosti</u> pljučnica^{◊,◊◊}, okužbe zgornjih dihal[◊], bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊] rinitis</p> <p><u>pogosti</u> sepsa[◊], okužba pljuč^{◊◊}, okužba sečil^{◊◊}, sinusitis[◊]</p>	<p><u>pogosti</u> pljučnica^{◊,◊◊}, bakterijska, virusna in glivična okužba (vključno z oportunističnimi okužbami)[◊], celulitis[◊] sepsa^{◊,◊◊}, okužba pljuč^{◊◊} bronhitis[◊], okužba dihal^{◊◊}, okužba sečil^{◊◊}, infekcijski enterokolitis</p>
<p>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</p>	<p><u>občasni</u> bazalnocelični karcinom^{^,◊}, ploščatocelični karcinom kože^{^,◊,*}</p>	<p><u>pogosti</u> akutna mieloična levkemija[◊], mielodisplastični sindromi[◊], ploščatocelični karcinom kože^{^,◊,*}</p> <p><u>občasni</u> akutna T-celična levkemija[◊], bazalnocelični karcinom^{^,◊}, sindrom tumorske lize</p>

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], hemoragične bolezni[^], levkopenija, limfopenija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊]</p> <p><u>občasni</u> hemoliza, avtoimuna hemolitična anemija, hemolitična anemija</p>	<p><u>zelo pogosti</u> nevtropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], levkopenija, limfopenija</p> <p><u>pogosti</u> febrilna nevtropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊], hemolitična anemija</p> <p><u>občasni</u> hiperkoagulacija, koagulopatija</p>
Bolezni imunskega sistema	<p><u>občasni</u> preobčutljivost[^]</p>	
Bolezni endokrinega sistema	<p><u>pogosti</u> hipotiroidizem</p>	
Presnovne in prehranske motnje	<p><u>zelo pogosti</u> hipokaliemija^{◊,◊◊}, hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcijemija[◊], hiponatriemija[◊], dehidracija^{◊◊}, zmanjšan apetit^{◊◊}, zmanjšanje telesne mase</p> <p><u>pogosti</u> hipomagnezijemija, hiperurikemija, hiperkalcijemija⁺</p>	<p><u>pogosti</u> hipokaliemija^{◊◊}, hiperglikemija, hipokalcijemija[◊], sladkorna bolezen[◊], hipofosfatemija, hiponatriemija[◊], hiperurikemija, protin, dehidracija^{◊◊}, zmanjšan apetit^{◊◊}, zmanjšanje telesne mase</p>
Psihiatrične motnje	<p><u>zelo pogosti</u> depresija, nespečnost</p> <p><u>občasni</u> izguba libida</p>	<p><u>pogosti</u> depresija, nespečnost</p>
Bolezni živčevja	<p><u>zelo pogosti</u> periferne nevropatije^{◊◊}, parestezija, omotičnost^{◊◊}, tremor, disgevizija, glavobol</p> <p><u>pogosti</u> ataksija, težave z ravnotežjem, sinkopa^{◊◊}, nevralgija, dizestezija</p>	<p><u>zelo pogosti</u> periferne nevtropatije^{◊◊}</p> <p><u>pogosti</u> cerebrovaskularni dogodek[◊], omotičnost^{◊◊}, sinkopa^{◊◊}, nevralgija</p> <p><u>občasni</u> intrakranialna krvavitev[^], prehodna ishemična ataka, cerebralna ishemija</p>
Očesne bolezni	<p><u>zelo pogosti</u> katarakta, zamegljen vid</p>	<p><u>pogosti</u> katarakta</p>

	<u>pogosti</u> zmanjšana ostrina vida	<u>občasni</u> slepota
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>pogosti</u> gluhost (vključno s hipoakuzo), tinitus	
Srčne bolezni	<u>pogosti</u> atrijska fibrilacija ^{◊,◊◊} , bradikardija <u>občasni</u> aritmija, podaljšanje QT-intervalov, atrijska undulacija, ventrikularne ekstrasistole	<u>pogosti</u> miokardni infarkt (vključno z akutnim) ^{◊,◊◊} , atrijska fibrilacija ^{◊,◊◊} , kongestivno srčno popuščanje [◊] , tahikardija, srčno popuščanje ^{◊,◊◊} , ishemija miokarda [◊]
Žilne bolezni	<u>zelo pogosti</u> venski trombembolični dogodki [^] , pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija ^{^,◊,◊◊} , hipotenzija ^{◊◊} <u>pogosti</u> hipertenzija, ekhimoza [^]	<u>zelo pogosti</u> venski trombembolični dogodki [^] , pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija ^{^,◊,◊◊} <u>pogosti</u> vaskulitis, hipotenzija ^{◊◊} , hipertenzija <u>občasni</u> ishemija, periferna ishemija, intrakranialna venska sinusna tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> dispneja ^{◊,◊◊} , epistaksa [^] , kašelj <u>pogosti</u> disfonija	<u>pogosti</u> dihalna stiska [◊] , dispneja ^{◊,◊◊} , plevritična bolečina ^{◊◊} , hipoksija ^{◊◊}
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> driska ^{◊,◊◊} , zaprtje [◊] , bolečina v trebuhu ^{◊◊} , navzea, bruhanje ^{◊◊} , dispepsija, suha usta, stomatitis <u>pogosti</u> gastrointestinalna krvavitev (vključno z rektalno krvavitvijo, hemoroidno krvavitvijo, krvavitvijo želodčnega ulkusa in krvavitvijo dlesni) ^{^,◊◊} , disfagija <u>občasni</u> kolitis, vnetje slepega črevesa	<u>pogosti</u> gastrointestinalna krvavitev ^{^,◊,◊◊} , obstrukcija tankega črevesa ^{◊◊} , driska ^{◊◊} , zaprtje [◊] , bolečina v trebuhu ^{◊◊} , navzea, bruhanje ^{◊◊}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>zelo pogosti</u> povišana alanin aminotransferaza, povišana aspartat aminotransferaza <u>pogosti</u> poškodba jetrnih celic ^{◊◊} , nenormalni testi delovanja jeter [◊] , hiperbilirubinemija; <u>občasni</u> odpoved jeter [^]	<u>pogosti</u> holestaza [◊] , hepatotoksičnost, poškodba jetrnih celic ^{◊◊} , povišana alanin aminotransferaza, nenormalni testi delovanja jeter [◊] <u>občasni</u> odpoved jeter [^]

Bolezni kože in podkožja	<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> medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi^{◇◇}, sprememba barve kože, fotosenzitivne reakcije</p>	<p><u>pogosti</u> izpuščaji^{◇◇}</p> <p><u>občasni</u> medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi^{◇◇}</p>
Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>zelo pogosti</u> mišična šibkost^{◇◇}, mišični spazmi, bolečina v kosteh[◇], bolečina in nelagodje v mišično-skeletnem sistemu in vezivnem tkivu (vključno z bolečino v hrbtu^{◇,◇◇}), bolečina v okončinah, mialgija, artralgijska[◇]</p> <p><u>pogosti</u> otekanje sklepov</p>	<p><u>pogosti</u> mišična šibkost^{◇◇}, bolečina v kosteh[◇], bolečina in nelagodje v mišično-skeletnem sistemu in vezivnem tkivu (vključno z bolečino v hrbtu^{◇,◇◇})</p> <p><u>občasni</u> otekanje sklepov</p>
Bolezni sečil	<p><u>zelo pogosti</u> odpoved ledvic (vključno z akutno)^{◇,◇◇}</p> <p><u>pogosti</u> hematurija[^], zastajanje urina, urinska inkontinenca</p> <p><u>občasni</u> pridobljen Fanconijev sindrom</p>	<p><u>občasni</u> ledvična tubularna nekroza</p>
Motnje reprodukcije in dojk	<p><u>pogosti</u> erektalna disfunkcija</p>	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> utrujenost ^{◊,◊◊} , edem (vključno s perifernim edemom), pireksija ^{◊,◊◊} , astenija, sindrom gripi podobne bolezni (vključno s pireksijo, kašljem, mialgijo, mišično-skeletno bolečino, glavobolom in okorelostjo) <u>pogosti</u> bolečina v prsih ^{◊,◊◊} , letargija	<u>zelo pogosti</u> utrujenost ^{◊,◊◊} <u>pogosti</u> periferni edem, pireksija ^{◊,◊◊} , astenija
Preiskave	<u>zelo pogosti</u> povišana alkalna fosfataza v krvi <u>pogosti</u> zvečanje vrednosti C-reaktivnega proteina	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	<u>pogosti</u> padci, kontuzija [^]	

[^]Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

[◊]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.

^{◊◊}Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z NDDP, ki so prejeli lenalidomid v kombinaciji z bortezomibom in deksametazonom, 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#

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3. - 4. stopnje / pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>zelo pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) [◊]	<u>zelo pogosti</u> pljučnica [◊] <u>pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) [◊] , bronhitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija ^{^,◊} , nevtropenija ^{^,◊} , levkopenija	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija ^{^,◊} , nevtropenija ^{^,◊} , levkopenija <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija ^{^,◊}
Bolezni endokrinega sistema	<u>zelo pogosti</u> hipotiroidizem	

Presnovne in prehranske motnje	<u>zelo pogosti</u> zmanjššan apetit <u>pogosti</u> preobremenitev z železom, zmanjššana telesna masa	<u>pogosti</u> hiperglikemija [◇] , zmanjššan apetit
Psihiatrične motnje		<u>pogosti</u> spremembe razpoloženja ^{◇,-}
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u> omotičnost, glavobol <u>pogosti</u> parestezije	
Srčne bolezni		<u>pogosti</u> akutni miokardni infarkt ^{^,◇} , atrijska fibrilacija [◇] , srčno popuščanje [◇]
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> hipertenzija, hematom	<u>pogosti</u> venski trombembolični dogodki, pretežno globoka venska tromboza in pljučna embolija ^{^,◇}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> epistaksa [^]	
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> driska [◇] , bolečina v trebuhu (vključno z zgornjim delom trebuha), navzea, bruhanje, zaprtje <u>pogosti</u> suha usta, dispepsija	<u>pogosti</u> driska [◇] , navzea, zobobol
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter	<u>pogosti</u> nenormalni testi delovanja jeter
Bolezni kože in podkožja	<u>zelo pogosti</u> izpuščaji, suha koža, pruritus	<u>pogosti</u> izpuščaji, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v mišicah in kosteh (vključno z bolečino v hrbtu [◇] in bolečino v udih), artralgiya, mialgija	<u>pogosti</u> bolečina v hrbtu [◇]
Bolezni sečil		<u>pogosti</u> odpoved ledvic [◇]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<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
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		<u>pogosti</u> padci

[^] Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

[◇] 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 ≥ 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 ≥ 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
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>zelo pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) [◇] , nazofaringitis, pljučnica [◇] <u>pogosti</u> sinuzitis	<u>pogosti</u> bakterijske, virusne in glivične okužbe (vključno z oportunističnimi okužbami) [◇] , pljučnica [◇]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<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 ^{^◇} , bazalnocelični karcinom ^{^◇}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija [^] , nevtropenija ^{^◇} , levkopenija [◇] , anemija [◇] <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija ^{^◇}	<u>zelo pogosti</u> trombocitopenija [^] , nevtropenija ^{^◇} , anemija [◇] <u>pogosti</u> febrilna nevtropenija ^{^◇} , levkopenija [◇]
Presnovne in prehranske motnje	<u>zelo pogosti</u> zmanjšan apetit, zmanjšana telesna masa, hipokaliemija <u>pogosti</u> dehidracija [◇]	<u>pogosti</u> dehidracija [◇] , hiponatriemija, hipokalcemija
Psihiatrične motnje	<u>pogosti</u> nespečnost	
Bolezni živčevja	<u>pogosti</u> disgevizija, glavobol, periferna nevropatija	<u>pogosti</u> periferna senzorična nevropatija, letargija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>pogosti</u> vrtoglavica	

Srčne bolezni		<u>pogosti</u> miokardni infarkt (vključno z akutnim) ^{^,◇} , srčno popuščanje
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> hipotenzija [◇]	<u>pogosti</u> globoka venska tromboza [◇] , pljučna embolija ^{^, ◇} , hipotenzija [◇]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> dispneja [◇]	<u>pogosti</u> dispneja [◇]
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> driska [◇] , navzea [◇] , bruhanje [◇] , zaprtje <u>pogosti</u> bolečina v trebuhu [◇]	<u>pogosti</u> driska [◇] , bolečina v trebuhu [◇] , zaprtje
Bolezni kože in podkožja	<u>zelo pogosti</u> izpuščaji (vključno z alergijskim dermatitisom), pruritus <u>pogosti</u> nočno znojenje, suha koža	<u>pogosti</u> izpuščaji
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v hrbtu <u>pogosti</u> artralgija, bolečina v udih, mišična šibkost [◇]	<u>pogosti</u> bolečina v hrbtu, mišična šibkost [◇] , artralgija, bolečina v udih
Bolezni sečil		<u>pogosti</u> odpoved ledvic [◇]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> utrujenost, astenija [◇] , periferni edemi, sindrom gripi podobne bolezni (vključno z zvišano telesno temperaturo [◇] , kašljem) <u>pogosti</u> mrzlica	<u>pogosti</u> zvišana telesna temperatura [◇] , astenija [◇] , utrujenost

[^]Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

[◇]Neželeni dogodki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri limfomu pljučnih celic poročali kot resnih.

Algoritem, ki so ga uporabili pri limfomu pljučnih celic:

- Kontrolirana študija limfoma pljučnih celic faze II
 - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1 % preskušancev v skupini z lenalidomidom in vsaj 1,0 % razlika v deležu med skupino z lenalidomidom in kontrolno skupino.
- Študija limfoma pljučnih celic faze II z eno skupino
 - Vsi neželeni dogodki, ki so se pojavili v zvezi z zdravljenjem z zdravilom pri ≥ 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 kombiniranega zdravljenja pri FL v obliki preglednice

Naslednja preglednica je izpeljana iz podatkov, zbranih v glavnih študijah (NHL-007 in NHL-008) z lenalidomidom v kombinaciji z rituksimabom za bolnike s folikularnim limfomom.

Preglednica 5: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s folikularnim limfomom, zdravljenih z lenalidomidom v kombinaciji z rituksimabom

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3.–4. stopnje/pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>zelo pogosti</u> okužba zgornjih dihal <u>pogosti</u> pljučnica [◇] , gripa, bronhitis, sinusitis, okužba sečil	<u>pogosti</u> pljučnica [◇] , sepsa [◇] , okužba pljuč, bronhitis, gastroenteritis, sinusitis, okužba sečil, celulitis [◇]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<u>zelo pogosti</u> izbruh tumorja [^] <u>pogosti</u> ploščatocelični karcinom kože ^{◇,^,+}	<u>pogosti</u> bazalnocelični karcinom ^{^,◇}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija ^{^,◇} , anemija [◇] , trombocitopenija [^] , levkopenija** limfopenija***	<u>zelo pogosti</u> nevtropenija ^{^,◇} <u>pogosti</u> anemija [◇] , trombocitopenija [^] , febrilna nevtropenija [◇] , pancitopenija, levkopenija**, limfopenija***
Presnovne in prehranske motnje	<u>zelo pogosti</u> zmanjšan apetit, hipokaliemija <u>pogosti</u> hipofosfatemija, dehidracija	<u>pogosti</u> dehidracija, hiperkalcemija [◇] , hipokaliemija, hipofosfatemija, hiperurikemija
Bolezni živčevja	<u>zelo pogosti</u> glavobol, omotičnost <u>pogosti</u> periferna senzorična nevropatija, disgevzija	<u>pogosti</u> sinkopa
Srčne bolezni	<u>občasni</u> aritmija [◇]	
Žilne bolezni	<u>pogosti</u> hipotenzija	<u>pogosti</u> pljučna embolija ^{^,◇} , hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zelo pogosti</u> dispneja [◇] , kašelj <u>pogosti</u> orofaringealna bolečina, disfonija	<u>pogosti</u> dispneja [◇]
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> bolečina v trebuhu [◇] , driska, zaprtje, navzea, bruhanje, dispepsija <u>pogosti</u> bolečina v zgornjem delu trebuha, stomatitis, suha usta	<u>pogosti</u> bolečina v trebuhu [◇] , driska, zaprtje, stomatitis
Bolezni kože in podkožja	<u>zelo pogosti</u> izpuščaj*, pruritus <u>pogosti</u> suha koža, nočno znojenje, eritem	<u>pogosti</u> izpuščaj*, pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema	<u>zelo pogosti</u> mišični spazmi, bolečina v hrbtu, artralgijska <u>pogosti</u>	<u>pogosti</u> mišična šibkost, bolečina v vratu

	bolečina v udih, mišična šibkost, mišično-skeletna bolečina, mialgija, bolečina v vratu	
Bolezni sečil		<u>pogosti</u> akutna poškodba ledvic [◇]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> pireksija, utrujenost, astenija, periferni edem <u>pogosti</u> splošno slabo počutje, mrzlica	<u>pogosti</u> utrujenost, astenija
Preiskave	<u>zelo pogosti</u> zvišana alanin aminotransferaza <u>pogosti</u> zmanjšanje telesne mase, zvišan bilirubin v krvi	

[^]za opis izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.8

Algoritem, uporabljen za folikularni limfom:

Nadzorovano preskušanje 3. faze:

- NHL-007 Neželeni učinki - vsi neželeni učinki zaradi zdravljenja z $\geq 5,0$ % oseb v skupini lenalidomid/rituksimab in vsaj 2,0 % večjo pogostnostjo (%) v skupini Len v primerjavi s kontrolno skupino - (varnostna populacija)
- NHL-007 Neželeni učinki 3./4. stopnje - vsi neželeni učinki 3. stopnje ali 4. stopnje zaradi zdravljenja z vsaj 1,0 % oseb v skupini lenalidomid/rituksimab in vsaj 1,0 % večjo pogostnostjo v skupini Len v primerjavi s kontrolno skupino - (varnostna populacija)
- NHL-007 Resni neželeni učinki - vsi neželeni učinki zaradi zdravljenja z vsaj 1,0 % oseb v skupini lenalidomid/rituksimab in vsaj 1,0 % večjo pogostnostjo v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi s kontrolno skupino - (varnostna populacija)

FL preskušanje 3. faze z eno skupino:

- NHL-008 Neželeni učinki - vsi neželeni učinki zaradi zdravljenja z $\geq 5,0$ % oseb
- NHL-008 Neželeni učinki 3./4. stopnje - vsi neželeni učinki 3./4. stopnje zaradi zdravljenja, o katerih so poročali pri $\geq 1,0$ % oseb
- NHL-008 Resni neželeni učinki - vsi resni neželeni učinki zaradi zdravljenja, o katerih so poročali pri $\geq 1,0$ % oseb

[◇]Neželeni učinki, o katerih so poročali kot o resnih, v kliničnih preskušanjih folikularnega limfoma

+ Velja le za resne neželene učinke zdravila

* Izpuščaj vključuje preferenčna izraza izpuščaj in makulo-papularni izpuščaj

**Levkopenija vključuje preferenčna izraza levkopenija in zmanjšanje belih krvnih celic

***Limfopenija vključuje preferenčna izraza limfopenija in zmanjšanje števila limfocitov

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 6: 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
Infekcijske in parazitske bolezni	<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
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		<u>redki</u> sindrom tumorske lize
Bolezni imunskega sistema	<u>redki</u> anafilaktična reakcija [^] <u>neznana</u> zavrnitev presajenega organa	<u>redki</u> anafilaktična reakcija [^]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>neznana</u> pridobljena hemofilija	
Bolezni endokrinega sistema	<u>pogosti</u> hipertiroidizem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>občasni</u> pljučna hipertenzija	<u>redki</u> pljučna hipertenzija <u>neznana</u> intersticijski pnevmonitis
Bolezni prebavil		<u>neznana</u> pankreatitis, perforacija prebavil (vključno s perforacijo divertiklov, tankega in debelega črevesa)^
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>neznana</u> akutna odpoved jeter^, toksični hepatitis^, citolitični hepatitis^, holestatični hepatitis^, mešani citolitični/holestatični hepatitis^	<u>neznana</u> akutna odpoved jeter^, toksični hepatitis^
Bolezni kože in podkožja		<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 malformacije, ki so podobne malformacijam, 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 bortezumibom in deksametazonom*

Nevtropenijo 4. stopnje so v študiji SWOG S0777 opazili v manjšem obsegu v skupini RVd kot v primerjalni skupini Rd (2,7 % v primerjavi s 5,9 %). O febrilni nevtropeniji 4. stopnje so poročali s podobno pogostnostjo v skupini RVd v primerjavi s skupino Rd (0,0 % v primerjavi z 0,4 %).

Trombocitopenija 3. ali 4. stopnje je bila opažena v skupini RVd v večjem obsegu kot v primerjalni skupini Rd (17,2 % v primerjavi z 9,4 %).

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

Kombinacija lenalidomida z deksametazonom 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 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 pljučnih celic*

Pri bolnikih z limfomom pljučnih 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.

- *Bolniki s folikularnim limfomom*

Kombinacija lenalidomida z rituksimabom pri bolnikih s folikularnim limfomom je povezana z večjo stopnjo nevtropenije 3. ali 4. stopnje (50,7 % pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom/rituksimabom v primerjavi z 12,2 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom/rituksimabom). Vse nevtropenije 3. ali 4. stopnje so bile reverzibilne s prekinitvijo odmerjanja, zmanjšanjem ali podporno nego z rastnimi faktorji. Dodatno so febrilno nevtropenijo opazili manj pogosto (2,7 % pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom/rituksimabom v primerjavi z 0,7 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom/rituksimabom).

Kombinacija lenalidomida z rituksimabom je povezana z večjo stopnjo trombocitopenije 3. ali 4. stopnje (1,4 % pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom/rituksimabom, v primerjavi z 0 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom/rituksimabom).

Venska tromboembolija

Zvečano tveganje za globoko vensko 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 lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, ali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, 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 in hude kožne reakcije

Pri uporabi lenalidomida so poročali o primerih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, anafilaktično reakcijo in hudimi dermatološkimi reakcijami, vključno s SJS, TEN in DRESS. V literaturi poročajo o možnosti navzkrižnih reakcij med lenalidomidom in talidomidom.

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 preskušanjih 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 preskušanjih 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 preskušanjih novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so jemali lenalidomid v kombinaciji z deksametazonom, 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 ≥ 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 pojavila v 1. ciklu. V študiji MCL-001 ni bilo poročil o sindromu tumorske lize (glejte poglavje 4.4).

V študiji NHL-007 so TFR poročali pri 19/146 (13,0 %) bolnikov v skupini lenalidomid/rituksimab v primerjavi z 1/148 (0,7 %) bolnikov v skupini placebo/rituksimab. Večina TFR (18 od 19), o katerih so poročali v skupini lenalidomid/rituksimab, se je pojavila v prvih dveh ciklih zdravljenja. En bolnik s FL v skupini lenalidomid/rituksimab je imel TFR 3. stopnje, medtem ko ga v skupini placebo/rituksimab ni imel noben. V študiji NHL-008 je 7/177 (4,0 %) bolnikov doživelo TFR; (glede resnosti so bila 3 poročila 1. stopnje in 4 poročila 2. stopnje); 1 poročilo je bilo ocenjeno kot resno. V študiji NHL-007 se je TLS pojavil pri 2 bolnikih s FL (1,4 %) v skupini lenalidomid/rituksimab in pri nobenem bolniku s FL v skupini placebo/rituksimab; noben bolnik s FL ni imel dogodka 3. ali 4. stopnje. TLS se je pojavil pri 1 bolniku s FL (0,6 %) v študiji NHL-008. Ta posamični dogodek je bil opredeljen kot resen neželeni učinek 3. stopnje. V študiji NHL-007 noben bolnik ni moral prekiniti zdravljenja z lenalidomidom/rituksimabom zaradi TFR ali TLS.

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 podporna nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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*). V hematopoetskih celicah lenalidomid z vezavo na cereblon rekrutira substratni beljakovini Aiolos in Ikaros, limfoidna transkripcijska faktorja, kar povzroči njuno ubikvitinacijo in posledično degradacijo, ki povzroči neposredne citotoksične in imunomodulacijske učinke.

Specifično lenalidomid zavira proliferacijo in spodbuja apoptozo določenih hematopoetskih tumorskih celic (vključno s tumorskimi celicami DP v plazmi, tumorskimi celicami folikularnega limfoma in tistimi z delecijami kromosoma 5), okrepi celično posredovano imunost preko celic T in celic naravnih ubijalk (NK - *Natural Killer*) ter poveča število celic NK, T in NK T. Pri MDS Del(5q) lenalidomid selektivno zavira nenormalni klon s povečanjem apoptoze celic Del(5q).

Kombinacija lenalidomida in rituksimaba poveča od protiteles odvisno celično citotoksičnost (ADCC – *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) in neposredno apoptozo tumorskih celic folikularnega limfoma. Mehanizem delovanja lenalidomida vključuje tudi dodatne aktivnosti, kot so anti-angiogene in pro-eritropoetske lastnosti. Lenalidomid zavira angiogenezo tako, da blokira migracijo in adhezijo endotelijskih celic ter tvorbo mikrožil, poveča fetalno sintezo hemoglobina v hematopoetskih zarodnih celicah CD34+ ter zavira sintezo pro-vnetnih citokinov (npr. TNF- α in IL-6) v monocitih.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost lenalidomida so ocenili v šestih študijah faze 3 pri novo diagnosticiranem diseminiranem plazmocitomu, v dveh študijah faze 3 pri ponovljenem, na zdravljenje neodzivnem diseminiranem plazmocitomu, ter eni študiji faze 3 in eni študiji faze 3b pri iNHL, 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 bolezní 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 bolezní.

Primarni cilj študije za dokaz učinkovitosti je bilo obdobje brez napredovanja bolezní (PFS – progression free survival) od randomizacije do datuma napredovanja bolezní 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 bolezní.

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 bolezní 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 7.

Preglednica 7: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

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

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni

^b 95 % IZ okrog mediane.

^c Temelji na Coxovem modelu proporcionalnih tveganj, primerja funkcije tveganja, ki so povezane z navedenimi skupinami zdravljenja.

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

^e 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 bolezní, se ni štel za zdravljenje druge izbire.

^f Mediana spremljanja po ASCT za vse preživeli 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 bolezní 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 placebo 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 placebo.

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 placebo. Pri PFS2 je bila vrednost HR 0,80 (95 % IZ 0,66; 0,98; p = 0,026) za lenalidomid v primerjavi s placebo. 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 placebo. Pri OS je bila vrednost HR 0,90: (95 % IZ 0,72; 1,13; p = 0,355) za lenalidomid v primerjavi s placebo. 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 placebo.

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

V študiji SWOG S0777 so ocenili učinkovitost dodajanja bortezomiba osnovnemu zdravljenju z lenalidomidom in deksametazonom kot začetno zdravljenje, ki se je nadaljevalo z Rd do napredovanja bolezni, pri bolnikih s predhodno nezdravljenim diseminiranim plazmocitomom, ki bodisi niso primerni za presaditev bodisi so primerni za presaditev, a brez načrta za izvedbo takojšnje presaditve.

Bolniki v skupini z lenalidomidom, bortezomibom in deksametazonom (RVd) so prejeli lenalidomid 25 mg/dan peroralno na dneve 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² intravensko na dneve 1, 4, 8 in 11 ter deksametazon 20 mg/dan peroralno na dneve 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 in 12 v ponavljajočih se 21-dnevnih ciklih, do osem 21-dnevnih ciklov (24 tednov). Bolniki v skupini z lenalidomidom in deksametazonom (Rd) so prejeli lenalidomid 25 mg/dan peroralno na dneve 1-21 in deksametazon 40 mg/dan peroralno na dneve 1, 8, 15 in 22 ponavljajočih se 28-dnevnih ciklov, do šest 28-dnevnih ciklov (24 tednov). Bolniki v obeh skupinah so v nadaljevanju zdravljenja prejeli Rd: lenalidomid 25 mg/dan peroralno na dneve 1-21 in deksametazon 40 mg/dan peroralno na dneve 1, 8, 15 in 22 ponavljajočih se 28-dnevnih ciklov.

Zdravljenje je bilo treba nadaljevati do napredovanja bolezni.

Primarni cilj učinkovitosti v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Skupno je bilo v študijo vključenih 523 bolnikov, pri čemer je bilo 263 bolnikov randomiziranih na RVd, 260 bolnikov pa na Rd. Demografski podatki in z boleznijo povezane izhodiščne značilnosti bolnikov so bili med

skupinama dobro uravnoreženi.

Rezultati PFS, kot jih je ocenil IRAC v času primarne analize z uporabo datuma zaključka zbiranja podatkov 5. novembra 2015 (50,6 mesecev spremljanja), so pokazali za 24 % zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v korist RVd (HR = 0,76; 95 % IZ 0,61, 0,94; p = 0,010). Mediano skupno PFS je bilo 42,5 mesecev (95 % IZ 34,0, 54,8) v skupini RVd v primerjavi z 29,9 meseca (95% IZ 25,6, 38,2) v skupini Rd. Korist so ugotovili ne glede na primernost za presaditev matičnih celic.

Rezultati študije z uporabo datuma zaključka zbiranja podatkov 1. decembra 2016, pri katerem je bil mediani čas spremljanja za vse preživele preiskovance 69,0 mesecev, so predstavljeni v preglednici 8. Korist v prid RVd so ugotovili ne glede na primernost za presaditev matičnih celic.

Preglednica 8. Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

	Začetno zdravljenje	
	RVd (3-tedenski cikli x 8) (N = 263)	Rd (4-tedenski cikli x 6) (N = 260)
IRAC-ocenjeni PFS (meseči)		
Mediani ^a čas PFS, meseci (95 % IZ) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
HR [95 % IZ] ^c ; p-vrednost ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Celokupno preživetje (meseči)		
Mediani ^a čas OS, meseci (95 % IZ) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
HR [95 % IZ] ^c ; p-vrednost ^d	0,72 (0,56, 0,94); 0,013	
Odziv^f – n (%)		
Celokupni odziv: CR, VGPR ali PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Spremljanje (meseči)		
Mediana ^e (min, maks): vsi bolniki	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje tveganja; maks = maksimum, min = minimum; NE = ni mogoče oceniti; OS = skupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

b Dvostranski 95 % IZ okrog medianega časa.

c Na podlagi nestratificiranega Coxovega modela sorazmernih tveganj, ki primerja funkcije tveganja, povezane s skupinami zdravljenja (RVd: Rd).

d Vrednost p temelji na nestratificiranem testu log-rank.

e Mediano spremljanje je bilo izračunano od datuma randomizacije.

Datum zaključka zbiranja podatkov = 1. december 2016.

Posodobljeni rezultati OS z uporabo datum zaključka zbiranja podatkov 1. maja 2018 (mediani čas spremljanja preživelih bolnikov 84,2 meseca) še naprej kažejo prednost RVd za OS: HR = 0,73 (95 % IZ 0,57, 0,94; p = 0,014). Delež živih preiskovancev po 7 letih je bil 54,7 % v skupini RVd v primerjavi s 44,7 % v skupini Rd.

- *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 bolezen 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 9:

Preglednica 9: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (meseči)			
Mediana ^a časa PFS, meseči (95 % IZ) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
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		
PFS2^e – (meseči)			
Mediana ^a časa PFS2, meseči (95 % IZ) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
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		
Celokupno preživetje (meseči)			
Mediana ^a časa OS, meseči (95 % IZ) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
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		
Spremljanje (meseči)			
Mediana ^f (min, maks): vsi bolniki	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor plazmocitoma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
celokupni odgovor: CR, VGPR, ali PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora – (meseči)^h			
Mediana ^a (95 % IZ) ^b	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 ožreženosti; 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 \geq 18 ciklov; SE = standardna napaka; T = talidomid; VGPR = zelo dober delni odgovor.

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^b 95 % IZ okrog mediane.

^c Temelji na Coxovem modelu proporcionalnih tveganj, primerja funkcije tveganja, ki so povezane z navedenimi skupinami zdravljenja.

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

^e Končni cilj raziskave (PFS2).

^f Mediana je univariaten podatek brez prilagajanja samo delno znanim podatkom.

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

^h 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 (≤ 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 10:

Preglednica 10: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (mesece)			
Mediana ^a časa PFS, mesece (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
PFS2 – (mesece)^g			
Mediana ^a časa PFS2, mesece (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

Celokupno preživetje (meseči)			
Mediana ^a 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)			
	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
mediana (min, maks): vsi bolniki	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odgovor plazmocitoma po oceni raziskovalca n (%)			
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)
Trajanje odgovora po oceni raziskovalca (CR+PR) – (meseči)			
mediana ^a (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.

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^a 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 11 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 bil 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 11: 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 ^a

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
Stopnja odgovora			Razmerje obov [95 % IZ], vrednost p^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.

Folikularni limfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Učinkovitost in varnost lenalidomida v kombinaciji z rituksimabom v primerjavi z rituksimabom plus placebo so ocenili pri bolnikih s ponovljenim, na zdravljenje neodzivnim iNHL, vključno s FL, v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi kontrolirani študiji 3. faze (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Skupaj 358 bolnikov, starih vsaj 18 let, s histološko potrjenim MZL ali FL 1., 2. ali 3a. stopnje (CD20+ s pretočno citometrijo ali histokemijo) po oceni raziskovalca ali lokalnega patologa je bilo randomiziranih v razmerju 1:1. Osebe so bile predhodno zdravljene z vsaj eno sistemsko kemoterapijo, imunoterapijo ali kemoimunoterapijo.

20 mg lenalidomida so dajali peroralno enkrat na dan prvih 21 dni v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih, 12 ciklov ali do nesprejemljive toksičnosti. Uporabljen je bil odmerek 375 mg/m² rituksimaba vsak teden v 1. ciklu (1., 8., 15. in 22. dan) in 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla za cikle od 2 do 5. Vsi izračuni odmerjanja za rituksimab so temeljili na telesni površini bolnika na podlagi dejanske telesne mase bolnika.

Demografske in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov so bile v obeh skupinah primerljive.

Primarni cilj študije je bila primerjava učinkovitosti lenalidomida v kombinaciji z rituksimabom in rituksimaba s placebom pri osebah s ponovljenim ali na zdravljenje neodzivnim FL 1., 2. ali 3a. stopnje ali MZL. Določitev učinkovitosti je temeljila na PFS kot primarni cilj študije po oceni IRC s pomočjo meril mednarodne delovne skupine 2007 International Working Group (IWG), vendar brez pozitronske izsevne tomografije (PET, *positron emission tomography*).

Sekundarni cilji študije so bili primerjava varnosti lenalidomida v kombinaciji z rituksimabom v primerjavi z rituksimabom in placebom. Drugi sekundarni cilji so bili primerjava učinkovitosti rituksimaba in lenalidomida v primerjavi z rituksimabom in placebom na podlagi naslednjih parametrov učinkovitosti: splošna stopnja odziva (ORR, *overall response rate*), stopnja popolnega odziva (CR) in trajanje odziva (DoR, *duration of response*) glede na IWG 2007 brez PET in OS.

Rezultati celokupne populacije, vključno s FL in MZL, so pokazali, da je pri medianem spremljanju 28,3 meseca študija dosegla svoj primarni cilj PFS z razmerjem tveganja (HR) (95 % interval zaupanja [IZ]) 0,45 (0,33; 0,61), vrednost p < 0,0001. Rezultati učinkovitosti v populaciji s folikularni limfomom so navedeni v preglednici 12.

Preglednica 12: Povzetek podatkov o učinkovitosti za folikularni limfom – študija CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid in rituksimab (N = 147)	Placebo in rituksimab (N = 148)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (pravila cenzuriranja po EMA)		

Mediana PFS ^a (95 % IZ) (mesece)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % IZ]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
vrednost p	< 0,0001 ^c	
Objektivni odziv^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % IZ ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Popoln odziv^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % IZ ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trajanje odziva^d (mediana) (mesece) 95 % IZ ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Celokupno preživetje^{d, e} (OS)		
Stopnja OS pri 2 letih %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95 % IZ]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Spremljanje		
Mediana trajanja spremljanja (min, maks) (mesece)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Mediana ocena iz analize Kaplan-Meier

^b Razmerje tveganj in interval zaupanja so ocenili iz nestratificiranega Coxovega modela proporcionalnih tveganj.

^c Vrednost p iz testa log-rank

^d Sekundarne in raziskovalne končne točke niso bile nadzorovane z α

^e Z mediano spremljanja 28,6 meseca, kjer je bilo 11 smrti v skupini R² in 24 smrti v kontrolni skupini.

^f Točni interval zaupanja za binomialno distribucijo.

Folikularni limfom za bolnike, ki se niso odzivali na zdravljenje z rituksimabom

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Skupaj 232 oseb, starih vsaj 18 let, s histološko potrjenim FL (1., 2. ali 3a. stopnje ali MZL) po oceni raziskovalca ali lokalnega patologa, je bilo vključenih v začetno obdobje zdravljenja z 12 cikli lenalidomida plus rituksimab. Osebe, ki so dosegle CR/CRu, PR ali SD ob koncu obdobja uvajalnega zdravljenja, so bile randomizirane za vstop v obdobje vzdrževalnega zdravljenja. Vse vključene osebe so morale pred tem biti zdravljenе z vsaj enim sistemskim zdravljenjem za limfom. V nasprotju s študijo NHL-007 je študija NHL-008 vključevala bolnike, ki so bili odporni na rituksimab (brez odziva ali s ponovitvijo v 6 mesecih od zdravljenja z rituksimabom ali ki so bili dvojno neodzivni na rituksimab in kemoterapijo).

V obdobju indukcijskega zdravljenja so 20 mg lenalidomida dajali na 1.-21. dan v ponovljenih 28-dnevnih ciklih do 12 ciklov ali do nesprejemljive toksičnosti ali umika soglasja ali napredovanja bolezni. Uporabljen je bil odmerek 375 mg/m² rituksimaba vsak teden 1. cikla (1., 8., 15. in 22. dan) in 1. dan vsakega drugega 28-dnevnega cikla (3., 5., 7., 9. in 11. cikel) in zdravljenja do 12 ciklov. Vsi izračuni odmerjanja za rituksimab so temeljili na telesni površini bolnika in na podlagi dejanske telesne mase bolnika.

Predstavljeni podatki temeljijo na vmesni analizi, ki se osredotoča na obdobje indukcijskega zdravljenja z eno skupino. Določitev učinkovitosti temeljijo na ORR po najboljšem odzivu kot primarni cilj študije na podlagi modifikacij delovne skupine 1999 International Working Group Response Criteria (IWGRC). Sekundarni cilj je bil oceniti druge parametre učinkovitosti, kot je DoR.

Preglednica 13: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti (obdobje indukcijskega zdravljenja) – študija CC-5013-NHL-008

	Vse osebe	Osebe s FL
--	-----------	------------

	Skupaj N = 187 ^a	Odporni na rituksimab: da N = 77	Odporni na rituksimab: ne N = 110	Skupaj N = 148	Odporni na rituksimab: da N = 60	Odporni na rituksimab: ne N = 88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Število odzivnih oseb	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% oseb z DoR ^b ≥ 6 mesecev (95-% IZ) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% oseb z DoR ^b ≥ 12 mesecev (95-% IZ) ^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

IZ = interval zaupanja; DoR = trajanje odziva; FL = folikularni limfom

^a Populacija za primarno analizo za to študijo je populacija za indukcijsko zdravljenje (IEE - *induction efficacy evaluable*)

^b Trajanje odziva je opredeljeno kot čas (mesece) od začetnega odziva (vsaj PR) za dokumentirano napredovanje bolezni ali smrt, kar je prej.

^c Statistika pridobljena po metodi Kaplan-Meier. 95-% IZ temelji na Greenwoodovi formuli.

Opombe: Analiza je bila opravljena le za osebe, ki so dosegle PR ali boljše po datumu prvega odmerka uvajalnega zdravljenja ali pred vsakršnim zdravljenjem v obdobju vzdrževanja in vseh naslednjih zdravljenjih limfoma v uvajalnem obdobju. Odstotek temelji na skupnem številu odzivnih oseb.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje lenalidomid, za vse podskupine pediatrične populacije za stanja z novotvorbami zrelih celic B (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 izpostavitve 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 (¹⁴C)-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 očiščku 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 očišček 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 očišček 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 nemalignih stanj. V tej študiji so uporabljali dve metodi za razvrščanje delovanja ledvic: očišček kreatinina v urinu, merjen v obdobju, daljšem od 24 ur, in očišček kreatinina, ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo. Rezultati kažejo, da se z zmanjšanjem delovanja ledvic (< 50 ml/min) sorazmerno manjša skupni očišček 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 očišček > 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 očišček NL/H/4082 (IB/003 +IB/005 +IA006- EoP +corr JAZMP) +IB007 EoP +jazmp +IB008 JAZMP-IB/003,IB/005,IA/006,IB/007,IB/008-19.05.2021

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 mladičih 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 diafragma).

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 (precejšnja izguba 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 mieločnih 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 prejeli 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 (E 171)

samo 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: indigokarmin (E 132)

samo 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: rumeni železov oksid (E 172)

Tiskarsko črnilo

šelak (E 904)

propilenglikol (E 1520)

črni železov oksid (E 172)

kalijev hidroksid (E 525)

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

Trde kapsule so pakirane v OPA/aluminij/PVC/aluminij pretisne omote.

Velikosti pakiranj:

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.

Zdravstveni delavci in skrbniki morajo pri ravnanju s pretisnim omotom ali kapsulo nositi rokavice za enkratno uporabo. Rokavice je nato treba previdno sneti, da preprečite izpostavljenost kože, jih vstaviti v plastično polietilensko vrečko z nepredušnim zapiranjem in odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi. Nato si je potrebno roke temeljito umiti z vodo in milom. Nosečnice ali ženske, ki menijo, da bi lahko bile noseče, s pretisnim omotom ali kapsulo ne smejo ravnati (glejte poglavje 4.4).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite 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

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 5. 2021