

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA



1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,5 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 36 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 33 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 7,5 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 67 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 134 mg laktoze.

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 167 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „5“ dugačke približno 11,0 mm do 11,8 mm, sa sivom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „2.5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „5“ dugačke približno 11,0 mm do 11,8 mm, s neprozirnom bijelom kapicom i tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „4“ dugačke približno 14,0 mm do 14,8 mm, s neprozirnom kapicom boje lavande i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „7.5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „3“ dugačke približno 15,4 mm do 16,2 mm, sa zelenom kapicom boje lista i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „10 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „2“ dugačke približno 17,4 mm do 18,2 mm, s neprozirnom narančastom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „15 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „1“ dugačke približno 19,0 mm do 19,8 mm, s neprozirnom zelenom kapicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „20 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

Želatinske tvrde kapsule veličine „0“ dugačke približno 21,0 mm do 21,8 mm, s neprozirnom bijelom kapicom i tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na kapici i zelenim natpisom „25 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Lenalidomid Accord kao monoterapija indiciran je za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom (MM) u kojih je provedena transplantacija autolognih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation*, ASCT).

Lenalidomid Accord u kombiniranoj terapiji s deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom ili melfalanom i prednizonom (vidjeti dio 4.2) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom (MM) koji nisu prikladni za transplantaciju.

Lenalidomid Accord je u kombinaciji s deksametazonom indiciran u liječenju multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja.

Mijelodisplastični sindromi

Lenalidomid Accord kao monoterapija indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji zbog mijelodisplastičnih sindroma (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika, koji su povezani s citogenetskom abnormalnošću koja se očituje kao izolirana delecija 5q, kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neodgovarajuće.

Limfom plaštenih stanica

Lenalidomid Accord kao monoterapija indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Folikularni limfom

Lenalidomid Accord u kombinaciji s rituksimabom (protutijelo protiv CD20) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom (FL) (gradus 1.do 3.a).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lenalidomidom treba nadzirati liječnik iskusan u primjeni protutumorske terapije.

Za sve indikacije opisane u nastavku:

- Doziranje se mijenja na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).
- Prilagodbe doza tijekom liječenja ili ponovnog početka liječenja preporučuju se za zbrinjavanje trombocitopenije i neutropenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koje se procjenjuje da su povezane s lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu čimbenika rasta u zbrinjavanju bolesnika.
- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštanja doze, bolesnik može uzeti dozu. Ako je prošlo više od 12 sati od uobičajenog vremena propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dozu nego treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme idućega dana.

Doziranje

Novodijagnosticirani multipli mijelom (NDMM)

Terapija održavanja lenalidomidom u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica

Terapiju održavanja lenalidomidom treba započeti nakon odgovarajućeg hematološkog oporavka poslije transplantacije autogenih matičnih stanica bez dokaza progresije. Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $<1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $<75 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 10 mg peroralno jednom dnevno bez prekida (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima), a daje se do napredovanja bolesti ili nepodnošenja liječenja. Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom, dozu se može povećati na 15 mg peroralno jednom dnevno, ako je bolesnik podnosi.

Koraci u smanjivanju doze

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

^aNakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom, dozu se može povećati na 15 mg peroralno jednom na dan ako je bolesnik podnosi.

Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
Padne na $<30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Liječenje lenalidomidom nastaviti pri 1. razini doze jednom dnevno
Za svaki sljedeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ Povrat na $\geq 30 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja ^a
Padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Liječenje lenalidomidom nastaviti pri 1. razini doze jednom dnevno
Za svaki sljedeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ Povrat na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci može se dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Primjena lenalidomida u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Bolesnici mogu nastaviti terapiju lenalidomidom i deksametazonom do napredovanja bolesti ili nepodnošenja liječenja.

Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid ^a	Deksametazon ^a
Početna doza	25 mg	40 mg
1. razina doze	20 mg	20 mg

2. razina doze	15 mg	12 mg
3. razina doze	10 mg	8 mg
4. razina doze	5 mg	4 mg
5. razina doze	2,5 mg	Nije primjenjivo

^a Smanjivanje doze za oba lijeka može se provoditi neovisno.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
Padne na $< 25 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom do kraja ciklusa ^a
Vrati se na $\geq 50 \times 10^9/L$	U sljedećem ciklusu liječenje nastaviti pri sljedećoj nižoj razini doze

^a Ako se toksičnosti koje ograničavaju dozu (engl. *Dose Limiting Toxicity*, DLT) pojave nakon 15. dana ciklusa, dozu lenalidomida treba privremeno prekinuti barem do kraja tog 28-dnevnog ciklusa.

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja ^a
Prvi put padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
Vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	Nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	Nastaviti s lenalidomidom pri 1. razini doze jednom dnevno
Svaki sljedeći put padne ispod $0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

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

Lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom nakon čega slijedi lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Početno liječenje: lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

Liječenje lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom ne smije se započeti ako je $ABN < 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$.

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib se primjenjuje supkutanom injekcijom ($1,3 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine) dvaput tjedno 1., 4., 8. i 11. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu primjene i prilagodbi doze lijekova koji se kombiniraju s lenalidomidom, vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Preporučuje se do osam 21-dnevnih ciklusa liječenja (24 tjedna početnog liječenja).

Nastavak liječenja: lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti

Nastavite s primjenom lenalidomida u dozi od 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa u kombinaciji s deksametazonom. Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid ^a
--	--------------------------

Početna doza	25 mg
Razina doze -1	20 mg
Razina doze -2	15 mg
Razina doze -3	10 mg
Razina doze -4	5 mg
Razina doze -5	2,5 mg

^a Smanjivanje doze može se provoditi za svaki lijek zasebno.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita padne na $< 30 \times 10^9/L$ vрати se na $\geq 50 \times 10^9/L$	Preporučeni tijek liječenja privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
Za svaki sljedeći pad ispod $30 \times 10^9/L$ povrat na $\geq 50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN prvi put padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ vрати se na $\geq 1 \times 10^9/L$, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	Preporučeni tijek liječenja ^a privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom liječenje lenalidomidom nastaviti pri početnoj dozi jednom dnevno
vрати se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
Za svaki sljedeći pad ispod $< 0,5 \times 10^9/L$ vрати se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom iza čega slijedi održavanje lenalidomidom u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

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

Preporučena doza

Preporučena početna doza je lenalidomid 10 mg jednom dnevno peroralno, od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do 9 ciklusa, melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, prednizon 2 mg/kg peroralno, od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Bolesnici koji završe 9 ciklusa ili koji ne mogu završiti kombiniranu terapiju zbog nepodnošenja, liječe se monoterapijom lenalidomidom kako slijedi: 10 mg peroralno jednom dnevno, od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do napredovanja bolesti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Početna doza	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
1. razina doze	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
2. razina doze	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
3. razina doze	2,5 mg	Nije primjenjivo	0,25 mg/kg

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, dodajte čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavajte razinu doze lenalidomida.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita Prvi put padne na $< 25 \times 10^9/L$ Vрати se na $\geq 25 \times 10^9/L$	Preporučeni tijek liječenja Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom i melfalanom pri 1.
---	--

	razini doze
Svaki sljedeći put padne ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (2. ili 3. razina doze) jednom dnevno

• *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja ^a
Prvi put padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	Nastaviti s lenalidomidom pri 1. razini doze jednom dnevno
Svaki sljedeći put padne ispod $0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je $ABN < 1,0 \times 10^9/L$, i/ili broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$ ili je, ovisno o infiltraciji koštane srži plazma stanicama, broj trombocita $< 30 \times 10^9/L$.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom prva 4 ciklusa terapije i potom 40 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana svakih 28 dana.

Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti koju dozu deksametazona primijeniti, uzimajući u obzir bolesnikovo zdravstveno stanje i stadij bolesti.

• *Koraci u smanjivanju doze*

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

• *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
Prvi put padne na $< 30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri 1. razini doze
Svaki sljedeći put padne ispod $30 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 30 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (2. ili 3. razina doze) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno

• *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tijek liječenja ^a
Prvi put padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	Nastaviti s lenalidomidom pri 1. razini doze jednom dnevno
Svaki sljedeći put padne ispod $0,5 \times 10^9/L$ Vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom Nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini

Kada broj neutrofila	Preporučeni tijek liječenja ^a
	doze (1., 2. ili 3. razina doze) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Mijelodisplastični sindromi (MDS)

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 0,5 x 10⁹/L, i/ili broj trombocita < 25 x 10⁹/L.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 10 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima.

• *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Razina doze -1	5,0 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
Razina doze -2	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
Razina doze -3	2,5 mg svaki drugi dan od 1. do 28. dana svakih 28 dana

• *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 25 x 10 ⁹ /L vrati se na ≥ 25 x 10 ⁹ /L do < 50 x 10 ⁹ /L u najmanje 2 navrata tijekom ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita oporavi na ≥ 50 x 10 ⁹ /L u bilo kojem trenutku	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3)

• *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 0,5 x 10 ⁹ /L vrati se na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3)

Obustava liječenja lenalidomidom

Liječenje lenalidomidom treba obustaviti u bolesnika u kojih se ne postigne barem mali eritroidni odgovor unutar 4 mjeseca od početka terapije, dokazan kao najmanje 50 %-tno smanjenje potrebe za transfuzijom ili porast hemoglobina od 1 g/dl ako bolesnik ne prima transfuziju.

Limfom plaštenih stanica

Preporučena doza

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

• *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -1	20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -2	15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -3	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -4	5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -5	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana ¹ 5 mg svaki drugi dan od 1. do 21. dana, svakih 28 dana

¹ U zemljama u kojima su dostupne kapsule od 2,5 mg.

• *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita padne na $< 50 \times 10^9/L$	Preporučeni tijek liječenja privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na $\geq 60 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
Svaki sljedeći put padne na $< 50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na $\geq 60 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5
<ul style="list-style-type: none"> <i>Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija</i> 	
Kada ABN padne na $< 1 \times 10^9/L$ u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na $< 1 \times 10^9/L$ uz vrućicu (tjelesna temperatura $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) ili padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	Preporučeni tijek liječenja privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod $1 \times 10^9/L$ u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na $< 1 \times 10^9/L$ uz vrućicu (tjelesna temperatura $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) ili padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na $\geq 1 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5

Folikularni limfom

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je $ABN < 1,0 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $< 50 \times 10^9/L$ osim ako je to zbog infiltracije limfoma u koštano srž.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 20 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do najviše 12 ciklusa liječenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m^2 intravenski (i.v.) svakog tjedna u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa.

Koraci u smanjivanju doze

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

Za prilagodbe doze zbog toksičnosti kod primjene rituksimaba, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na $< 50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vрати se na $\geq 50 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod $50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vрати se na $\geq 50 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3); ne primjenjivati doze niže od razine -3

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja ^a
padne na $< 1,0 \times 10^9/L$ u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na $< 1,0 \times 10^9/L$ uz vrućicu (tjelesna temperatura $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) ili padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vрати se na $\geq 1,0 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod $1,0 \times 10^9/L$ u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na $< 1,0 \times 10^9/L$ uz vrućicu (tjelesna temperatura $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) ili padne na $< 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vрати se na $\geq 1,0 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3); ne primjenjivati doze niže od razine -3

^a Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF)

Limfom plaštenih stanica ili folikularni limfom

Sindrom lize tumora

Tijekom prvog tjedna prvog ciklusa ili dulje ako je klinički indicirano, svi bolesnici trebaju primati profilaksu protiv sindroma lize tumora (alopurinol, razburikaza ili ekvivalentni lijek prema smjernicama ustanove) i biti dobro hidrirani (peroralno). Radi praćenja moguće pojave sindroma lize tumora, bolesnicima treba provoditi panel biokemijskih laboratorijskih pretraga krvi jednom tjedno tijekom prvog ciklusa i prema kliničkoj indikaciji.

U bolesnika s laboratorijski dokazanim ili klinički manifestnim sindromom lize tumora 1. stupnja, primjena lenalidomida može se nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci liječnika, dozu može smanjiti za jednu razinu te nastaviti s lenalidomidom. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita. Terapija razburikazom može biti potrebna kako bi se smanjila hiperuricemija. Bolesnik će biti hospitaliziran ovisno o odluci liječnika.

U bolesnika s klinički manifestnim sindromom lize tumora 2. do 4. stupnja, primjenu lenalidomida treba privremeno prekinuti i jednom tjedno provoditi panel biokemijskih laboratorijskih pretraga ili kako je klinički indicirano. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita. O terapiji razburikazom i hospitalizaciji odlučuje liječnik. Kada se sindrom lize tumora smanji na 0. stupanj, nastavite s primjenom lenalidomida u sljedećoj nižoj dozi prema odluci liječnika (vidjeti dio 4.4).

Reakcija razbuktavanja tumora

Prema odluci liječnika, lenalidomid se može nastaviti primjenjivati u bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR) 1. ili 2. stupnja bez prekida ili promjene doze. Prema odluci liječnika, može se primijeniti terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), kortikosteroidima u ograničenom trajanju i/ili opioidnim analgeticima. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 3. ili 4. stupnja, potrebno je privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i započeti terapiju NSAIL-ovima, kortikosteroidima i/ili opioidnim analgeticima. Kada se reakcija vrati na ≤ 1 . stupnja, nastavite terapiju lenalidomidom pri istoj razini doze do kraja ciklusa. Zbrinjavanje simptoma u bolesnika može se provoditi prema smjernicama za liječenje reakcije razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Sve indikacije

U slučaju drugih toksičnosti 3. ili 4. stupnja, za koje se procjenjuje da su povezane s lenalidomidom, liječenje treba privremeno prekinuti, te se smije ponovno započeti samo pri sljedećoj nižoj razini doze kad se toksičnost smanji na ≤ 2 . stupnja, ovisno o odluci liječnika.

Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju kožnog osipa 2. ili 3. stupnja. Lenalidomid se mora obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stupnja, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili kad se sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Nakon obustave zbog tih reakcija, liječenje se ne smije ponovno započeti.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Lenalidomid Accord se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata, u dobi od rođenja pa do 18. godine, zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 5.1).

Starije osobe

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2. Lenalidomid se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima bolesnika s multiplim mijelomom starosti do 91 godine, u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima starosti do 95 godina i u bolesnika s limfomom plaštenih stanica starosti do 88 godina (vidjeti dio 5.1).

Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, treba voditi brigu o odabiru doze te je razborito nadzirati funkciju bubrega.

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju

Bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u dobi od 75 godina i starije treba pažljivo procijeniti prije nego što se razmatra liječenje (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike starije od 75 godina liječene lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom, početna doza deksametazona iznosi 20 mg jedanput na dan, 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Ne predlaže se prilagodba doze u bolesnika starijih od 75 godina koji su liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u dobi od 75 godina i starijih koji su primali lenalidomid, zabilježena je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do obustave liječenja.

Bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom stariji od 75 godina slabije su podnosili liječenje kombiniranom terapijom lenalidomidom nego mlađa populacija bolesnika. U tih je bolesnika bila veća stopa obustave liječenja zbog nepodnošenja liječenja (nuspojave 3. ili 4. stupnja i ozbiljne nuspojave) u usporedbi s bolesnicima < 75 godina.

Bolesnici s multiplim mijelomom uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Postotak bolesnika s multiplim mijelomom u dobi od 65 godina ili starijih nije se značajno razlikovao između skupina koje su primale lenalidomid/deksametazon i placebo/deksametazon. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća predispozicija među starijim osobama.

Mijelodisplastični sindromi

U bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom, nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između bolesnika starijih od 65 godina i mlađih bolesnika.

Limfom plaštenih stanica

U bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih lenalidomidom nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti i djelotvornosti između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih i onih mlađih od 65 godina.

Folikularni limfom

Ukupna stopa štetnih događaja u bolesnika s folikularnim limfomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s rituksimabom, slična je u bolesnika u dobi od 65 i više godina i u onih mlađih od 65 godina. Nije uočena opća razlika u djelotvornosti između te dvije dobne skupine.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se prvenstveno izlučuje putem bubrega; bolesnici s većim stupnjem oštećenja funkcije bubrega mogu slabije podnositi liječenje (vidjeti dio 4.4). Stoga je potrebno voditi brigu o odabiru doze te se savjetuje nadzor funkcije bubrega.

Nisu potrebne prilagodbe doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima, limfomom plaštenih stanica ili folikularnim limfomom. Sljedeće prilagodbe doza preporučuju se na početku liječenja i tijekom liječenja za bolesnike s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti. Nema iskustava iz ispitivanja faze III s bolesnicima u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza).

Multipli mijelom

Bubrežna funkcija (CLcr)	Prilagodba doze
Umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg jednom dnevno ¹
Teško oštećenje funkcije bubrega ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadij bubrežne bolesti ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

¹ Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje.

² U zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Mijelodisplastični sindromi

Bubrežna funkcija (CLcr)	Prilagodba doze	
Umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)

	Razina doze -2*	2,5 mg jednom svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza) Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)

*Koraci za preporučeno sniženje doze tijekom liječenja i ponovnog započinjanja liječenja zbog zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koju se procijeni da je povezana s lenalidomidom, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Limfom plaštenih stanica

Bubrežna funkcija (CLcr)	Prilagodba doze (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$)	10 mg jednom dnevno ¹
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno ² 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

¹ Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje.

² U zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Folikularni limfom

Bubrežna funkcija (CLcr)	Prilagodba doze (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Umjereno oštećenje funkcije bubrega ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)	10 mg jednom dnevno ^{1,2}
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	5 mg jednom dnevno
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

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

² U bolesnika s početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze radi liječenja neutropenije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koju se procijeni da je povezana s lenalidomidom, nemojte primjenjivati dozu nižu od 5 mg svaki drugi dan ili 2,5 mg jednom dnevno.

Nakon početka terapije lenalidomidom, naknadne izmjene doze lenalidomida u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba temeljiti na podnošljivosti liječenja svakog pojedinog bolesnika, kako je opisano u prethodnom tekstu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Lenalidomid nije službeno ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i ne postoje specifične preporuke za doziranje.

Način primjene

Peroralna primjena.

Lenalidomid Accord tvrde kapsule treba uzimati peroralno otprilike u isto vrijeme svakoga dana predviđenog za uzimanje lijeka. Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati. Kapsule treba gutati cijele, po mogućnosti s vodom, s hranom ili bez nje.

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se pritisnuti samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomljenja kapsule.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća.
- Žene koje su u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjavaju sve uvjete iz Programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se lenalidomid daje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije početka liječenja potrebno je pročitati informacije navedene u njima pripadajućim sažecima opisa svojstava lijeka.

Upozorenje za trudnice

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata za ljude teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene anomalije u djeteta. Lenalidomid je u majmuna inducirao malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida na ljude.

Svi bolesnici moraju ispuniti uvjete Programa prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica nije u reproduktivnoj dobi.

Kriteriji za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi

Smatra se da je bolesnica ili partnerica bolesnika u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjava barem jedan od sljedećih kriterija:

- dob ≥ 50 godina te prirodno amenoroična tijekom ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije protiv raka ili u razdoblju dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal)
- prerano zatajivanje rada jajnika koje je potvrdio specijalist ginekologije
- prethodna obostrana salpingoovarijektomija ili histerektomija
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza maternice.

Savjetovanje

Lenalidomid je kontraindiciran za žene u reproduktivnoj dobi, osim ako se ispune svi sljedeći zahtjevi:

- Žena razumije očekivani teratogeni rizik za nerođeno dijete.
- Razumije potrebu za djelotvornom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te tijekom cjelokupnog trajanja liječenja kao i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.

- Čak i ako žena u reproduktivnoj dobi ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta za djelotvornu kontracepciju.
- Žena mora biti u stanju pridržavati se mjera djelotvorne kontracepcije.
- Informirana je i shvaća moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem u slučaju rizika od trudnoće.
- Shvaća potrebu započinjanja liječenja odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na trudnoću.
- Shvaća potrebu i prihvaća podvrgnuti se testiranju na trudnoću najmanje svaka 4 tjedna osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda.
- Potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane s primjenom lenalidomida.

Za muške bolesnike koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je lenalidomid prisutan u ljudskoj spermi u iznimno niskim koncentracijama tijekom liječenja te se ne može detektirati u ljudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja tvari u zdravih ispitanika (vidjeti dio 5.2). Kao mjera opreza te imajući u vidu posebne populacije s produljenim vremenom eliminacije poput bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, svi muški bolesnici koji uzimaju lenalidomid moraju ispuniti sljedeće uvjete:

- Razumiju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u spolne odnose s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi.
- Shvaćaju potrebu za uporabom prezervativa u slučaju spolne aktivnosti s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi koja ne primjenjuje djelotvornu kontracepciju (čak i ako je muškarac bio podvrgnut vazektomiji), tijekom liječenja i još najmanje 7 dana nakon prekida doze i/ili prestanka liječenja.
- Shvaćaju da u slučaju da partnerica zatrudni za vrijeme njegova liječenja lenalidomidom ili kratko nakon što je prestao uzimati lenalidomid, treba odmah obavijestiti nadležnog liječnika te da se preporučuje partnericu uputiti liječniku specijaliziranom za teratologiju ili s iskustvom u teratologiji zbog procjene i savjeta.

Propisivač mora osigurati za žene u reproduktivnoj dobi:

- da se bolesnica pridržava uvjeta Programa prevencije trudnoće, uključujući potvrdu o odgovarajućoj razini razumijevanja
- da je bolesnica razumjela prethodno navedene uvjete.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati najmanje jednu djelotvornu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja i tijekom najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja lenalidomidom te čak u slučaju prekida liječenja, osim ako se bolesnica obveže na apsolutnu i neprekinutu apstinenciju koja će se potvrđivati mjesečno. Ako za bolesnicu nije utvrđena djelotvorna kontracepcija, bolesnicu je potrebno uputiti odgovarajuće osposobljenom zdravstvenom radniku za savjet o kontracepciji kako bi je mogla početi primjenjivati.

Sljedeće se metode kontracepcije smatraju djelotvornima:

- implantat
- intrauterini uložak za otpuštanje levonorgestrela
- depo preparat medroksiprogesteronacetata
- podvezivanje jajovoda
- spolni odnos samo s partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija se mora potvrditi dvjema negativnim analizama sperme
- tablete samog progesterona koje inhibiraju ovulaciju (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika s multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u kombiniranoj terapiji, a u manjoj mjeri u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom plaštenih stanica na monoterapiji lenalidomidom, ne preporučuju se kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (vidjeti također dio 4.5). Ako bolesnica trenutno primjenjuje kombiniranu oralnu kontracepciju, treba je zamijeniti nekom od prethodno

navedenih djelotvornih metoda. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4 do 6 tjedana nakon prekida liječenja kombiniranim oralnim kontraceptivima. Djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti umanjena tijekom istodobnog liječenja deksametazonom (vidjeti dio 4.5).

Implantati i intrauterini ulošci koji otpuštaju levonorgestrel povezani su s povećanim rizikom od infekcije u vrijeme umetanja te s neredovitim vaginalnim krvarenjem. Treba uzeti u obzir profilaktičku primjenu antibiotika, posebice u bolesnica s neutropenijom.

Intrauterini ulošci koji oslobađaju bakar se općenito ne preporučuju zbog mogućih rizika od infekcije u vrijeme umetanja te gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može ugroziti bolesnicu s neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testiranje na trudnoću

U skladu s lokalnom praksom, testovima na trudnoću osjetljivosti od najmanje 25 mIU/mL, moraju se pod liječničkim nadzorom podvrgnuti žene u reproduktivnoj dobi kako je to opisano u nastavku. Taj zahtjev uključuje žene u reproduktivnoj dobi koje primjenjuju apsolutnu i neprekinutu apstinenciju. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću treba obaviti isti dan kad i propisivanje i izdavanje lijeka. Do izdavanja lenalidomida ženama u reproduktivnoj dobi treba doći unutar 7 dana od propisivanja.

Prije početka liječenja

Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba provesti tijekom konzultacija kada se propisuje lenalidomid ili 3 dana prije posjeta liječniku propisivaču kada bolesnica primjenjuje djelotvornu kontracepciju najmanje 4 tjedna. Test treba potvrditi da bolesnica nije trudna u vrijeme početka liječenja lenalidomidom.

Praćenje i završetak liječenja

Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba ponavljati najmanje svaka 4 tjedna, uključujući najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda. Te testove na trudnoću treba provoditi na dan posjeta liječniku prilikom kojeg se propisuje lijek ili 3 dana prije posjeta propisivaču.

Dodatne mjere opreza

Bolesnike treba upozoriti da nikada ne daju svoj lijek drugoj osobi te da sve neiskorištene kapsule vrate svom ljekarniku po završetku liječenja radi sigurnog zbrinjavanja.

Bolesnici ne smiju darivati krv, sjeme ili spremu tijekom liječenja (uključujući i vrijeme privremenog prekida primjene doza) te još najmanje 7 dana nakon prekida liječenja lenalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu.

Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 6.6).

Edukacijski materijali, ograničenja pri propisivanju i izdavanju lijeka

Kako bi pomogao bolesnicima u izbjegavanju fetalne izloženosti lenalidomidu, nositelj odobrenja će zdravstvene radnike snabdjeti edukacijskim materijalima da naglasi upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, pruži savjet o kontracepciji prije početka liječenja te ponudi smjernice o potrebi testiranja na trudnoću. Liječnik koji propisuje lijek mora upoznati bolesnike s očekivanim teratogenim rizikom i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u programu prevencije trudnoće te dati bolesnicima odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili ekvivalentni materijal prema dogovoru sa svakim nacionalnim nadležnim tijelom. U suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom uveden je program kontroliranog pristupa lijeku koji uključuje uporabu kartice za bolesnika i/ili ekvivalentnog materijala za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka i prikupljanje informacija o indikaciji kako bi se nadzirala primjena lijeka izvan odobrenih indikacija unutar nacionalnog područja. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću treba obaviti isti dan kad i propisivanje i izdavanje lijeka. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnoj

dobi treba uslijediti unutar 7 dana od propisivanja te nakon negativnog testa na trudnoću provedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnoj dobi na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 tjedna prema režimima doziranja za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2), a svim drugim bolesnicima za najviše 12 tjedana.

Druga posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infarkt miokarda

Infarkt miokarda prijavljen je u bolesnika koji su primali lenalidomid, posebice u onih s prethodno utvrđenim čimbenicima rizika i u prvih 12 mjeseci kada se primjenjivao u kombinaciji s deksametazonom. Bolesnike s utvrđenim čimbenicima rizika, uključujući i prethodnu trombozu, treba pomno nadzirati i poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Događaji venske i arterijske tromboembolije

U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije). Rizik od venske tromboembolije opažen je u manjem opsegu u kombinaciji lenalidomida s melfalanom i prednisonom.

U bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom plaštenih stanica, monoterapija lenalidomidom bila je povezana s manjim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije) nego što je to u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (pretežno infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja), a opažena je u manjem opsegu u kombinaciji lenalidomida s melfalanom i prednisonom. Rizik od arterijske tromboembolije je manji u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u monoterapiji nego što je to u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji.

Kao posljedica toga bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju - uključujući prethodnu trombozu – treba pomno nadzirati. Treba poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istodobna primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza tromboembolijskih događaja može također povećati trombotski rizik u tih bolesnika. Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, treba stoga primjenjivati oprezno u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid s deksametazonom. Ako je koncentracija hemoglobina iznad 12 g/dl, treba obustaviti liječenje eritropoetskim lijekovima.

Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na znakove i simptome tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako razviju simptome poput nedostatka zraka, bolova u prsištu, oticanja ruku ili nogu. Treba preporučiti profilaktičke antitrombotike, posebice u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za trombozu. Odluku o primjeni antitrombotskih profilaktičkih mjera treba donijeti nakon pažljive procjene postojećih čimbenika rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Ako bolesnik iskusi bilo kakve tromboembolijske događaje, liječenje se mora prekinuti te početi sa standardnom antikoagulacijskom terapijom. Nakon što je bolesnik stabiliziran na antikoagulansima te su sve komplikacije tromboembolijskog događaja zbrinute, može se opet početi s liječenjem lenalidomidom u početnoj dozi ovisno o procjeni odnosa koristi i rizika. Bolesnik treba nastaviti antikoagulacijsku terapiju tijekom liječenja lenalidomidom.

Plućna hipertenzija

U bolesnika liječenih lenalidomidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije, neki od njih sa smrtnim ishodom. Prije početka i tijekom terapije lenalidomidom potrebno je procijeniti bolesnike s obzirom na moguće znakove i simptome podležeće kardiopulmonalne bolesti.

Neutropenija i trombocitopenija

Glavne toksičnosti koje ograničavaju dozu lenalidomida uključuju neutropeniju i trombocitopeniju. Na početku liječenja, svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana liječenja lenalidomidom te nakon toga svaki mjesec, treba obaviti pretrage kompletne krvne slike, uključujući broj bijelih krvnih stanica s diferencijalnim brojem stanica, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit zbog moguće pojave citopenija. U bolesnika s limfomom plaštenih stanica kontrolu treba provoditi svaka 2 tjedna u 3. i 4. ciklusu, a zatim na početku svakog ciklusa. U bolesnika s folikularnim limfomom, kontrolu treba provoditi jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna 1. ciklusa (28 dana), svaka 2 tjedna od 2. do 4. ciklusa, a poslije toga na početku svakog ciklusa. Možda će biti potrebno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu lenalidomida (vidjeti dio 4.2).

U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu čimbenika rasta u zbrinjavanju bolesnika. Bolesnicima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode. Bolesnicima i liječnicima savjetuje se da obrate pozornost na znakove i simptome krvarenja, uključujući petehije i epistaksu, posebice u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.8 Hemoragijski poremećaji). Potreban je oprez kod istodobne primjene lenalidomida s drugim mijelosupresivnim lijekovima.

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Nuspojave od CALGB 100104 obuhvaćale su događaje nakon visoke doze melfalana (engl. *high-dose melphalan*, HDM) i ASCT-a (HDM/ACST) kao i događaje iz razdoblja održavanja. Druga analiza identificirala je događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja održavanja liječenja.

Sveukupno, neutropenija 4. stupnja zabilježena je većom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u 2 ispitivanja koja su procjenjivala održavanje lenalidomidom u bolesnika s NDMM-om koji su podvrgnuti ASCT-u (32,1 % naspram 26,7 % [16,1 % naspram 1,8 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 16,4 % naspram 0,7 % u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan događaj nastao tijekom liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2 % bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4 % bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4 % naspram 0,5 % [0,4 % naspram 0,5 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3 % naspram 0 % u ispitivanju IFM 2005-02). Bolesnike treba savjetovati da brzo prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid liječenja i/ili smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja zabilježena je većom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u ispitivanjima koja su procjenjivala održavanje lenalidomidom u bolesnika s NDMM-om koji su podvrgnuti ASCT-u (37,5 % naspram 30,3 % [17,9 % naspram 4,1 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 13,0 % naspram 2,9 % u ispitivanju IFM 2005-02). Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na pojavu znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije i epistakse, a posebice u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.8, Hemoragijski poremećaji).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stupnja opažena je s manjom učestalošću u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s borteomibom i deksametazonom (RVd) nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom) (2,7 % naspram 5,9 %) u ispitivanju SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sa sličnom učestalošću u skupini RVd i

skupini Rd (0,0 % naspram 0,4 %). Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave febrilne epizode; možda će biti potrebno prekinuti liječenje i/ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja opažena je s većom učestalošću u skupini RVd nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (17,2 % naspram 9,4 %).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona

Neutropenija 4. stupnja opažena je u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom (Rd) u manjem opsegu nego u skupini koja je primala komparator (8,5 % za Rd [kontinuirano liječenje] i Rd18 [liječenje tijekom 18 ciklusa od četiri tjedna], u usporedbi s 15 % u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja podudarale su se sa skupinom koja je primala komparator (0,6 % u skupini koja je primala Rd i Rd18 lenalidomid/deksametazon, u usporedbi s 0,7 % u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja opažena je u manjem opsegu u skupinama koje su primale Rd i Rd18 nego u skupini koja je primala komparator (8,1 % naspram 11,1 %).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom incidencijom neutropenije 4. stupnja (34,1 % u skupini bolesnika liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, iza čega je slijedio lenalidomid [MPR+R] i bolesnika liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom iza čega je slijedio placebo [MPR+p] u usporedbi sa 7,8 % bolesnika liječenih MPp+p; vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja rijetko su opažene (1,7 % u bolesnika liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u usporedbi s 0,0 % u bolesnika liječenih s MPp+p; vidjeti dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s većom incidencijom trombocitopenije 3. stupnja i 4. stupnja (40,4 % u bolesnika liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u usporedbi s 13,7 % u bolesnika liječenih s MPp+p; vidjeti dio 4.8).

- Multipli mijelom: bolesnici uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom i najmanje jednom prethodnom terapijom povezana je s višom incidencijom neutropenije 4. stupnja (5,1 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,6 % bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja primijećene su rijetko (0,6 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,0 % u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom trombocitopenije 3. i 4. stupnja (9,9 %, odnosno 1,4 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 2,3 % i 0,0 % u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8).

- Mijelodisplastični sindromi

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom povezano je s višom incidencijom 3. i 4. stupnja neutropenije i trombocitopenije, u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo (vidjeti dio 4.8).

- Limfom plaštenih stanica

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s limfomom plaštenih stanica povezano je s višom incidencijom neutropenije 3. i 4. stupnja u usporedbi s bolesnicima kontrolne skupine (vidjeti dio 4.8).

- Folikularni limfom

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom u bolesnika s folikularnim limfomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja nego što je to u bolesnika iz skupine koja je primala placebo/rituksimab. Febrilna neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja češće su opažene u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji funkcije štitne žlijezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma. Prije početka liječenja preporučuje se optimalna kontrola pridruženih bolesti koje utječu na funkciju štitne žlijezde. Preporučuje se funkciju štitne žlijezde provjeriti na početku te nadzirati tijekom liječenja.

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu, za koji se zna da uzrokuje tešku perifernu neuropatiju. Nije opažen porast u broju perifernih neuropatija kada se u liječenju novodijagnosticiranog multiplog mijeloma lenalidomid primjenjivao u kombinaciji s deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom, kao monoterapija, ili kod dugotrajne primjene lenalidomida.

Kombinacija lenalidomida s intravenski primjenjivanim bortezomibom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s većom učestalošću perifernu neuropatije. Učestalost je bila manja kada se bortezomib primjenjivao supkutano. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.8 i sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

S obzirom na to da lenalidomid iskazuje antineoplastičnu aktivnost, mogu se pojaviti komplikacije sindroma lize tumora. Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora i reakcija razbuktavanja tumora, uključujući smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). Rizik od sindroma lize tumora i reakcije razbuktavanja tumora postoji u onih bolesnika koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja. Kada se tim bolesnicima uvodi liječenje lenalidomidom, potrebno je postupati oprezno. Te bolesnike treba pomno nadzirati, osobito tijekom prvog ciklusa liječenja ili povišenja doze, te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

- Limfom plaštenih stanica

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena reakcije razbuktavanja tumora. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati u bolesnika s visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za limfom plaštenih stanica (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) u trenutku postavljanja dijagnoze ili s velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija ≥ 7 cm u najduljem promjeru) na početku. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti. U ispitivanjima MCL-002 i MCL-001, u bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja, simptomi te reakcije liječeni su kortikosteroidima, NSAIL-ovima i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o poduzimanju terapijskih mjera za liječenje reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažljive kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena reakcije razbuktavanja tumora. Razbuktavanje tumora može oponašati napredovanje bolesti. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja, simptomi reakcije razbuktavanja tumora liječeni su kortikosteroidima, NSAIL-ovima i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o poduzimanju terapijskih mjera za liječenje reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažljive kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena sindroma lize tumora. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani i primati profilaksu protiv sindroma lize tumora, uz provođenje biokemijskih laboratorijskih pretraga jednom tjedno tijekom prvog ciklusa ili dulje, kako je klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Opterećenje tumorskom masom

- Limfom plaštenih stanica

Lenalidomid se ne preporučuje za liječenje bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom ako postoje druge mogućnosti liječenja.

Preuranjena smrt

U ispitivanju MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 tjedana). Bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20 %) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u skupini koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7 %) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini. Unutar 52 tjedna te brojke iznosile su 32/81 (40 %) odnosno 6/28 (21 %) (vidjeti dio 5.1).

Štetni događaji

U ispitivanju MCL-002, tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14 %) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4 %) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64 %).

Stoga bolesnike s velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.8) uključujući znakove reakcije razbuktavanja tumora. Za prilagodbe doze kod reakcije razbuktavanja tumora vidjeti dio 4.2.

Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

U bolesnika liječenih lenalidomidom prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.8). Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti bolesnike na znakove i simptome tih reakcija i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju te simptome. Primjenu lenalidomida treba prekinuti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, ekfolijativnog ili buloznog osipa ili sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima i više se ne smije uvoditi nakon prekida zbog tih reakcija. Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju drugih oblika kožnih reakcija, ovisno o njihovoj težini. Bolesnike koji su imali prethodne alergijske reakcije za vrijeme liječenja talidomidom treba pomno nadzirati jer je u literaturi zabilježena moguća križna reakcija između lenalidomida i talidomida. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem talidomidom ne smiju primati lenalidomid.

Druge primarne zloćudne bolesti

Porast drugih primarnih zloćudnih bolesti primijećen je u kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika s mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon (3,98 na 100 osoba-godina) u usporedbi s kontrolnim skupinama (1,38 na 100 osoba-godina). Neinvazivne druge primarne zloćudne bolesti uključuju rak bazalnih ili pločastih stanica kože. Većina invazivnih drugih primarnih zloćudnih bolesti bili su zloćudni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, opažena stopa incidencije drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti (slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS)) bila je 4,9 puta veća u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom do napredovanja bolesti (1,75 na 100 osoba-godina) u usporedbi s onima koji su primali melfalan u kombinaciji s prednizonom (0,36 na 100 osoba-godina).

Porast stope incidencije od 2,12 puta za solidne tumore kao druge primarne zloćudne bolesti, opažen je u bolesnika koji su primali lenalidomid (9 ciklusa) u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (1,57 na 100 osoba-godina) u usporedbi s onima koji su primali melfalan u kombinaciji s prednizonom (0,74 na 100 osoba-godina).

U bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti ili tijekom 18 mjeseci, stopa incidencije drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti (0,16 na

100 osoba-godina) nije bila povećana u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

U bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti ili tijekom 18 mjeseci (1,58 na 100 osoba-godina), opažen je porast stope incidencije solidnih tumora kao drugih primarnih zloćudnih bolesti od 1,3 puta u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

U bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, stopa incidencije hematoloških drugih primarnih zloćudnih bolesti bila je 0,00 – 0,16 na 100 osoba-godina, a stopa incidencije solidnih tumora kao drugih primarnih zloćudnih bolesti 0,21 – 1,04 na 100 osoba-godina.

Povećan rizik drugih primarnih malignih bolesti povezanih s lenalidomidom relevantan je također u kontekstu NDMM-a nakon transplantacije matičnih stanica. Iako taj rizik nije još potpuno definiran, potrebno ga je uzeti u obzir prilikom razmatranja primjene i same primjene lenalidomida u takvim okolnostima.

Stopa incidencije hematoloških zloćudnih bolesti, prvenstveno AML, MDS i malignih bolesti B-stanica (uključujući Hodgkinov limfom), bila je 1,31 na 100 osoba-godina za skupinu na lenalidomidu i 0,58 na 100 osoba-godina za skupinu na placebo (1,02 na 100 osoba-godina za bolesnike izložene lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica i 0,60 na 100 osoba-godina za bolesnike koji nisu izlagani lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica). Stopa incidencije solidnih tumora kao druge primarne maligne bolesti bila je 1,36 na 100 osoba-godina za skupine na lenalidomidu i 1,05 na 100 osoba-godina za skupine na placebo (1,26 na 100 osoba-godina za bolesnike izložene lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica i 0,60 na 100 osoba-godina za bolesnike koji nisu izlagani lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica).

Rizik od pojave drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti mora se uzeti u obzir prije početka liječenja lenalidomidom, bilo u kombinaciji s melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i transplantacije autolognih matičnih stanica. Liječnici trebaju pažljivo procijeniti bolesnike prije i tijekom liječenja uporabom standardnih testova probira na pojavu drugih primarnih zloćudnih bolesti i započeti liječenje prema potrebi.

Napredovanje bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju kod mijelodisplastičnog sindroma niskog i srednjeg-1 rizika

- Kariotip

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q. U kombiniranoj analizi dvaju kliničkih ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg-1 rizika, ispitanici s kompleksnom citogenetikom imali su najviše procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML (38,6 %). Procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja bolesti u AML u bolesnika s izoliranom prisutnom delecijom 5q iznosila je 13,8 % u usporedbi sa 17,3 % u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom.

Posljedično tomu, omjer koristi/rizika lenalidomida kada je mijelodisplastični sindrom povezan s delecijom 5q i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

- Status TP53

Mutacija TP53 prisutna je u 20 do 25 % bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog rizika i delecijom 5q te se povezuje s povećanim rizikom od napredovanja bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg-1 rizika (MDS-004), procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja u AML iznosila je 27,5 % u bolesnika s pozitivnim IHC-p53 (1 % granične vrijednosti snažne nuklearne obojenosti primjenom imunološko-histokemijske procjene proteina p53 kao zamjena za status mutacije TP53) i 3,6 % u bolesnika s negativnim IHC-p53 ($p = 0,0038$) (vidjeti dio 4.8).

Napredovanje bolesti u druge zloćudne bolesti kod limfoma plaštenih stanica

Kod limfoma plaštenih stanica, prepoznati su rizici za AML, zloćudne bolesti B-stanica te nemelanomske oblike raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Druge primarne zloćudne bolesti kod folikularnog limfoma

U ispitivanju relapsnog/refraktornog indolentnog ne-Hodginovog limfoma (iNHL), u koje su bili uključeni bolesnici s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom, nije opažen povećan rizik od drugih primarnih zloćudnih bolesti u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab. Incidencije AML-a kao druge primarne hematološke zloćudne bolesti bila je 0,29 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi s 0,29 na 100 osoba-godina u bolesnika koji su primali placebo/rituksimab. Stopa incidencije hematoloških tumora plus solidni tumori kao druge primarne zloćudne bolesti (osim nemelanomskih oblika raka kože) bila je 0,87 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi s 1,17 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala placebo/rituksimab s medijanom praćenja od 30,59 mjeseci (raspon od 0,6 do 50,9 mjeseci).

Nemelanomski oblici raka kože prepoznati su rizici, a obuhvaćaju karcinome pločastih stanica ili karcinome bazalnih stanica kože.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave druge primarne zloćudne bolesti. Kada se odlučuje o liječenju lenalidomidom, potrebno je uzeti u obzir moguću korist lenalidomida za bolesnika i rizik od druge primarne zloćudne bolesti.

Poremećaji funkcije jetre

Zatajenje jetre, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeno je u bolesnika liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji: prijavljeno je akutno zatajenje jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, kolestatski hepatitis i mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis. Mehanizam teške jatrogene hepatotoksičnosti ostaje nepoznat, iako u nekim slučajevima prethodno postojeća virusna bolest jetre, povišene početne razine jetrenih enzima i moguće liječenje antibioticima mogu biti čimbenici rizika.

Često su prijavljeni abnormalni rezultati testova funkcije jetre, a općenito su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida liječenja. Nakon povratka parametara na početne vrijednosti može se razmišljati o liječenju nižom dozom.

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. Važno je prilagoditi dozu bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega kako bi se izbjegle plazmatske razine koje mogu povećati rizik od pojačanih hematoloških nuspojava ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se nadzor jetrene funkcije, posebice u slučaju prošle ili istodobne virusne infekcije jetre ili kada se lenalidomid kombinira s lijekovima za koje je utvrđeno da su povezani s disfunkcijom jetre.

Infekcija uz prisutnu neutropeniju ili bez nje

Bolesnici s multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju. Viša stopa infekcija opažena je uz lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom nego uz MPT (melfalan, prednizon i talidomid) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, te uz održavanje lenalidomidom u usporedbi s placebom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica. Infekcije ≥ 3 . stupnja događale su se u prisutnosti neutropenije u manje od jedne trećine bolesnika. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za infekcije treba pomno pratiti. Svim

bolesnicima treba savjetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, vrućica itd.) što prije potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanju težina.

Reaktivacija virusa

U bolesnika koji su primali lenalidomid zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa, uključujući ozbiljne slučajeve reaktivacije virusa herpes zoster ili hepatitisa B (HBV).

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije herpes zoster rezultirali su diseminiranim herpes zosterom, herpes zoster meningitisom ili oftalmičkim herpes zosterom, što je zahtijevalo privremeni ili trajni prekid liječenja lenalidomidom i odgovarajuće liječenje protiv virusa.

Reaktivacija hepatitisa B rijetko je zabilježena u bolesnika koji su primali lenalidomid, a prethodno su bili zaraženi virusom hepatitisa B. U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutnog zatajenja jetre, što je za posljedicu imalo prekid primjene lenalidomida i odgovarajuće liječenje protiv virusa. Status s obzirom na virus hepatitisa B treba ustanoviti prije započinjanja liječenja lenalidomidom. Bolesnicima za koje se testom ustanovi da su pozitivni na infekciju HBV-om, preporučuje se da se posavjetuju s liječnikom specijalistom za liječenje hepatitisa B. Potreban je oprez kada se lenalidomid primjenjuje u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi HBV-om, uključujući bolesnike koji su anti-HBc pozitivni ali HBsAg negativni. Te bolesnike treba tijekom cijele terapije pomno pratiti zbog znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om.

- Bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom

Viša stopa nepodnošenja (nuspojave 3. ili 4. stupnja, ozbiljne nuspojave, obustava liječenja) opažena je u bolesnika u dobi > 75 godina, ISS stupanj III, ECOG PS ≤ 2 ili CLcr < 60 mL/min kada se lenalidomid davao u kombinaciji. Bolesnicima se mora pažljivo procijeniti sposobnost podnošenja lenalidomida davanog u kombinaciji, vodeći računa o dobi i o vrijednostima ISS stupanj III, ECOG PS ≤ 2 ili CLcr < 60 mL/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Katarakta

Veća učestalost katarakte zabilježena je u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom, osobito na dulje vrijeme. Preporučuje se redovito praćenje vida.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Prilikom primjene lenalidomida zabilježeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve s fatalnim ishodom. PML je zabilježen nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka liječenja lenalidomidom. Slučajevi su većinom zabilježeni kod bolesnika koji su istovremeno uzimali deksametazon ili su ranije liječeni drugom imunosupresivnom kemoterapijom. Liječnici trebaju nadzirati bolesnike u redovitim intervalima i trebaju uzeti u obzir PML kod diferencijalne dijagnoze u bolesnika s novim ili pogoršanim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Bolesnike također treba savjetovati da obavijeste partnera ili njegovatelja o svom liječenju, jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Procjena u pogledu PML-a treba se zasnivati na neurološkom pregledu, magnetskoj rezonanciji mozga i analizi cerebrospinalne tekućine u pogledu DNK pozitivne na JC virus (JCV) pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) ili biopsiji mozga uz testiranje na JCV. PCR negativna na JCV ne isključuje postojanje PML-a. Može biti opravdano dodatno praćenje i procjena ako nije moguće uspostaviti alternativnu dijagnozu.

Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti daljnje doziranje dok se ne isključi PML. U slučaju da se PML potvrdi, primjena lenalidomida mora se trajno prekinuti.

Intolerancija laktoze

Lenalidomid Accord tvrde kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, treba upotrebljavati oprezno u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid s deksametazonom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oralni kontraceptivi

Nije provedeno ispitivanje interakcija s oralnim kontraceptivima. Lenalidomid nije induktor enzima. U jednom *in vitro* ispitivanju s ljudskim hepatocitima, lenalidomid testiran u različitim koncentracijama nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Stoga se indukcija koja dovodi do smanjene djelotvornosti lijekova, uključujući i hormonske kontraceptive, ne očekuje kod primjene samog lenalidomida. Međutim, poznato je da je deksametazon slabi do umjereni induktor CYP3A4 te je vjerojatno da će također utjecati na druge enzime, kao i transportere. Ne može se isključiti da će djelotvornost oralnih kontraceptiva možda biti smanjena tijekom liječenja. Moraju se poduzeti učinkovite mjere kako bi se izbjegla trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Varfarin

Istodobna primjena ponovljenih doza od 10 mg lenalidomida nije imala učinka na farmakokinetiku pojedinačne doze R- i S- varfarina. Istodobna primjena pojedinačne doze od 25 mg varfarina nije imala učinka na farmakokinetiku lenalidomida. Međutim, nije poznato postoji li interakcija tijekom kliničke primjene (istodobno liječenje s deksametazonom). Deksametazon je slabi do umjereni induktor enzima i njegov učinak na varfarin nije poznat. Tijekom liječenja preporučuje se pomno praćenje koncentracije varfarina.

Digoksin

Istodobna primjena s lenalidomidom u dozi od 10 mg jedanput na dan povećala je plazmatsku izloženost digoksinu (0,5 mg, pojedinačna doza) za 14 % uz interval pouzdanosti od 90 % [0,52 % - 28,2 %]. Nije poznato hoće li učinak biti različit u kliničkoj primjeni (veće doze lenalidomida i istodobno liječenje s deksametazonom). Stoga se preporučuje nadzor koncentracije digoksina tijekom liječenja lenalidomidom.

Statini

Postoji povećan rizik od rabdmiolize kada se statini primjenjuju s lenalidomidom, koji može biti jednostavno aditivan. Bolesnike se mora intenzivno klinički i laboratorijski nadzirati, osobito tijekom prvih tjedana liječenja.

Deksametazon

Istodobna primjena pojedinačne doze ili ponovljenih doza deksametazona (40 mg jedanput na dan) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ponovljenih doza lenalidomida (25 mg jedanput na dan).

Interakcije s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

In vitro, lenalidomid je supstrat P-gp-a, ali nije inhibitor P-gp-a. Istodobna primjena ponovljenih doza jakog inhibitora P-gp-a kinidina (600 mg, dvaput dnevno) ili umjerenog inhibitora/supstrata P-gp-a temsirolimusa (25 mg) nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku lenalidomida (25 mg). Istodobna primjena lenalidomida (25 mg) ne mijenja farmakokinetiku temsirolimusa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Zbog teratogenog potencijala, lenalidomid se mora propisivati u okviru Programa prevencije trudnoće (vidjeti dio 4.4), osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica nije u reproduktivnoj dobi.

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Ako žena liječena lenalidomidom zatrudni, liječenje se mora prekinuti i bolesnicu uputiti liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje. Ako partnerica muškarca koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se uputiti je liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje.

Lenalidomid je prisutan u ljudskoj spermi u iznimno niskim koncentracijama tijekom liječenja te se ne može detektirati u ljudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja tvari kod zdravih ispitanika (vidjeti dio 5.2). Kao mjera opreza te imajući u vidu posebne populacije s produljenim vremenom eliminacije poput bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, svi muški bolesnici koji uzimaju lenalidomid trebaju upotrebljavati prezervative tijekom trajanja liječenja, za vrijeme prekida liječenja i tjedan dana nakon završetka liječenja ako im je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi te ne primjenjuje kontracepciju.

Trudnoća

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata humana teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene anomalije.

Lenalidomid je u majmuna prouzročio malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dio 5.3). Stoga je teratogeni učinak lenalidomida očekivan i lenalidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lenalidomid u majčino mlijeko. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lenalidomidom.

Plodnost

Ispitivanje utjecaja lenalidomida na plodnost u štakora u dozama do 500 mg/kg (približno 200 puta većim od doza za čovjeka od 25 mg, odnosno do 500 puta većim od doza za čovjeka od 10 mg, na osnovi površine tijela) nisu pokazala štetne učinke na plodnost te parentalnu toksičnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lenalidomid malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor, omaglica, somnolencija, vrtoglavica i zamagljen vid prijavljeni su kod uporabe lenalidomida. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autoložnih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Primijenjen je konzervativni pristup za određivanje nuspojava iz CALGB 100104. Nuspojave opisane u Tablici 1 obuhvaćale su događaje nakon HDM/ACST-a kao i događaje iz razdoblja održavanja. Druga analiza koja je identificirala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje da učestalosti opisane u Tablici 1 mogu biti više od stvarno opaženih u razdoblju terapije održavanja. U IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja održavanja liječenja.

Ozbiljne nuspojave opažene češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u terapiji održavanja nego za placebo bile su sljedeće:

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

U ispitivanju IFM 2005-02, nuspojave opažene češće uz terapiju održavanja lenalidomidom nego placebo bile su: neutropenija (60,8 %), bronhitis (47,4 %), proljev (38,9 %), nazofaringitis (34,8 %), mišićni spazam (33,4 %), leukopenija (31,7 %), astenija (29,7 %), kašalj (27,3 %), trombocitopenija (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) i pireksija (20,5 %).

U ispitivanju CALGB 100104, nuspojave opažene češće uz terapiju održavanja lenalidomidom nego placebo bile su neutropenija (79,0 % [71,9 % nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3 % [61,6 %]), proljev (54,5 % [46,4 %]), osip (31,7 % [25,0 %]), infekcija gornjih dišnih puteva (26,8 % [26,8 %]), umor (22,8 % [17,9 %]), leukopenija (22,8 % [18,8 %]) i anemija (21,0 % [13,8 %]).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

U ispitivanju SWOG S0777 ozbiljne nuspojave opažene češće ($\geq 5\%$) uz terapiju lenalidomidom u kombinaciji s intravenski primjenjivanim bortezomibom i deksametazonom nego s lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom bile su:

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

Nuspojave opažene češće uz terapiju lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom nego s lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom bile su: umor (73,7 %), periferna neuropatija (71,8 %), trombocitopenija (57,6 %), konstipacija (56,1 %), hipokalcijemija (50,0 %).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona

Ozbiljne nuspojave opažene češće ($\geq 5\%$) za lenalidomid u kombinaciji s niskom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bile su:

- pneumonija (9,8 %)
- zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje) (6,3 %).

Nuspojave opažene češće uz Rd ili Rd18 nego uz MPT bile su: proljev (45,5 %), umor (32,8 %), bol u leđima (32,0 %), astenija (28,2 %), nesanic (27,6 %), osip (24,3 %), smanjeni apetit (23,1 %), kašalj (22,7 %), pireksija (21,4 %) i mišićni spazam (20,5 %).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Ozbiljne nuspojave opažene su češće ($\geq 5\%$) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je slijedio placebo (MPp+p), a bile su:

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

Nuspojave opažene češće uz MPR+R ili MPR+p nego uz MPp+p bile su: neutropenija (83,3 %), anemija (70,7 %), trombocitopenija (70,0 %), leukopenija (38,8 %), konstipacija (34,0 %), proljev (33,3 %), osip (28,9 %), pireksija (27,0 %), periferni edem (25,0 %), kašalj (24,0 %), smanjeni apetit (23,7 %) i astenija (22,0 %).

Multipli mijelom: bolesnici s najmanje jednom prethodnom terapijom

U dva placebo kontrolirana ispitivanja faze III, 353 bolesnika s multiplim mijelomom bilo je izloženo kombinaciji lenalidomid/deksametazon, a 351 bolesnik kombinaciji placebo/deksametazon.

Najozbiljnije nuspojave, češće opažene u kombinaciji lenalidomid/deksametazon nego placebo/deksametazon, bile su:

- venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4)
- neutropenija 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Primijećene nuspojave, koje su se u udruženim višestrukim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i mm-010) češće javile s lenalidomidom i deksametazonom nego s placebo i deksametazonom, bile su: umor (43,9 %), neutropenija (42,2 %), konstipacija (40,5 %), proljev (38,5 %), grčevi u mišićima (33,4 %), anemija (31,4 %), trombocitopenija (21,5 %) i osip (21,2 %).

Mijelodisplastični sindromi

Sveukupni sigurnosni profil lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima temelji se na podacima za ukupno 286 bolesnika uključenih u jedno ispitivanje faze II i jedno ispitivanje faze III (vidjeti dio 5.1). U fazi II svih 148 bolesnika liječeno je lenalidomidom. Tijekom dvostruko slijepe faze ispitivanja faze III, 69 bolesnika primalo je lenalidomid 5 mg, 69 lenalidomid 10 mg a 67 bolesnika primalo je placebo.

Većina nuspojava imala je tendenciju nastupa u prvih 16 tjedana terapije lenalidomidom.

Ozbiljne nuspojave uključuju:

- vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4)
- neutropeniju 3. ili 4. stupnja, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju faze III najčešće opažene nuspojave, učestalije u skupinama koje su primale lenalidomid u usporedbi s kontrolnom skupinom, bile su: neutropenija (76,8 %), trombocitopenija (46,4 %), proljev (34,8 %), konstipacija (19,6 %), mučnina (19,6 %), pruritus (25,4 %), osip (18,1 %), umor (18,1 %) i mišićni spazam (16,7 %).

Limfom plaštenih stanica

Sveukupni sigurnosni profil lenalidomida u bolesnika s limfomom plaštenih stanica temelji se na podacima za ukupno 254 bolesnika uključenih u randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze II MCL-002 (vidjeti dio 5.1).

Osim toga, u tablici 3 prikazane su i nuspojave iz dodatnog ispitivanja MCL-001.

Ozbiljne nuspojave koje su u ispitivanju MCL-002 češće opažene (s razlikom od najmanje 2 postotna boda) u skupini liječenoj lenalidomidom u usporedbi s kontrolnom skupinom bile su:

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

Najčešće opažene nuspojave koje su se u ispitivanju MCL-002 pojavile češće u skupini koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj skupini bile su: neutropenija (50,9 %), anemija (28,7 %), proljev (22,8 %), umor (21,0 %), konstipacija (17,4 %), pireksija (16,8 %) i osip (uključujući alergijski dermatitis) (16,2 %).

U ispitivanju MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 tjedana). Bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20 %) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u skupini koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7 %) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini. Unutar 52 tjedna te brojke iznosile su 32/81 (39,5 %) odnosno 6/28 (21 %) (vidjeti dio 5.1).

Tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14 %) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4 %) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64 %).

Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Folikularni limfom

Ukupni sigurnosni profil lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom u bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom temelji se na podacima za 294 bolesnika iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze III NHL-007. Osim toga, u tablicu 5 uključene su nuspojave zabilježene u potpornom ispitivanju NHL-008.

U ispitivanju NHL-007, najčešće opažene ozbiljne nuspojave (s razlikom od najmanje 1 postotnog boda) u skupini liječenoj kombinacijom lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab bile su:

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

Nuspojave koje su u ispitivanju NHL-007 opažene češće (učestalost veća za najmanje 2 %) u skupini lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab bile su: neutropenija (58,2 %), proljev (30,8 %), leukopenija (28,8 %), konstipacija (21,9 %), kašalj (21,9 %) i umor (21,9 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave primijećene u bolesnika liječenih zbog multiplog mijeloma navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U tablicama u nastavku nuspojave su navedene pod odgovarajućom kategorijom prema najvećoj učestalosti opaženoj u nekom od glavnih kliničkih ispitivanja.

Sažeti tablični prikaz nuspojava za monoterapiju u bolesnika s multiplim mijelomom

Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom ispitivanja u kojima su bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom i provedenom transplantacijom autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom. Podaci nisu bili prilagođeni za dulje trajanje liječenja u skupinama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti naspram skupina koje su primale placebo u ključnim ispitivanjima multiplog mijeloma (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1. Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih terapijom održavanja lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često</u> pneumonija ^{◇,a} , infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis [◇] , influenza [◇] , gastroenteritis [◇] , sinusitis, nazofaringitis, rinitis <u>Često</u> infekcija [◇] , infekcija mokraćnog sustava ^{◇,*} , infekcija donjih dišnih puteva, infekcija pluća [◇]	<u>Vrlo često</u> pneumonije ^{◇,a} , neutropenijska infekcija <u>Često</u> sepsa ^{◇,b} , bakterijemija, infekcija pluća [◇] , bakterijska infekcija donjih dišnih puteva, bronhitis [◇] , influenza [◇] , gastroenteritis [◇] , herpes zoster [◇] , infekcija [◇]
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> mijelodisplastični sindrom ^{◇,*}	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> neutropenija ^{^,◇} , febrilna neutropenija ^{^,◇} ,	<u>Vrlo često</u> neutropenija ^{^,◇} , febrilna neutropenija ^{^,◇} ,

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	trombocitopenija ^{^,◇} , anemija, leukopenija [◇] , limfopenija	trombocitopenija ^{^,◇} , anemija, leukopenija [◇] , limfopenija <u>Često</u> pancitopenija [◇]
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> hipokalemija	<u>Često</u> hipokalemija, dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> parestezija <u>Često</u> periferna neuropatija ^c	<u>Često</u> glavobolja
Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> plućna embolija ^{◇,*}	<u>Često</u> duboka venska tromboza ^{^,◇,d}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Vrlo često</u> kašalj <u>Često</u> dispneja [◇] , rinoreja	<u>Često</u> dispneja [◇]
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> proljevi, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina <u>Često</u> povraćanje, bol u gornjem abdomenu	<u>Često</u> proljevi, povraćanje, mučnina
Poremećaji jetre i žuči	<u>Vrlo često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije	<u>Često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> osip, suha koža	<u>Često</u> osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> mišićni spazmi <u>Često</u> mialgija, mišićnokoštana bol	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> umor, astenija, pireksija	<u>Često</u> umor, astenija

[◇] Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica

^{*} Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave

[^] Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

^a "Pneumonija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Klebsiella*, *Legionella*, mikoplazmatska pneumonija, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj funkcije pluća, pneumonitis

^b "Sepsa" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa

^c "Periferna neuropatija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija

^d "Duboka venska tromboza" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza

Sažeti tablični prikaz nuspojava za kombiniranu terapiju kod multiplog mijeloma

Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom ispitivanja u kojima je multipli mijelom liječen kombiniranom terapijom. Podaci ključnih ispitivanja multiplog mijeloma nisu bili prilagođeni za dulje trajanje liječenja u skupinama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti naspram onih koje su primale komparator (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametrazonom, deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<p><u>Vrlo često</u> pneumonija^{◊,◊◊}, infekcija gornjih dišnih puteva[◊], bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊], rinitis</p> <p><u>Često</u> sepsa^{◊,◊◊}, infekcija pluća^{◊◊}, infekcija mokraćnog sustava^{◊◊}, sinusitis[◊]</p>	<p><u>Često</u> pneumonija^{◊,◊◊}, bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], celulitis[◊], sepsa^{◊,◊◊}, bronhitis[◊], infekcija dišnih puteva^{◊◊}, infekcija mokraćnog sustava^{◊◊}, infektivni enterokolitis</p>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<p><u>Manje često</u> karcinom bazalnih stanica^{^◊} rak pločastih stanica kože^{^,◊,*}</p>	<p><u>Često</u> akutna mijeloična leukemija[◊], mijelodisplastični sindrom[◊], karcinom pločastih stanica kože^{^,◊,**}</p> <p><u>Manje često</u> akutna leukemija T-stanica[◊], karcinom bazalnih stanica^{^,◊}, sindrom lize tumora</p>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<p><u>Vrlo često</u> neutropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], hemoragijski poremećaj[^], leukopenije, limfopenija</p> <p><u>Često</u> febrilna neutropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊]</p> <p><u>Manje često</u> hemoliza, autoimuna hemolitička anemija, hemolitička anemija</p>	<p><u>Vrlo često</u> neutropenija^{^,◊,◊◊}, trombocitopenija^{^,◊,◊◊}, anemija[◊], leukopenije, limfopenija</p> <p><u>Često</u> febrilna neutropenija^{^,◊}, pancitopenija[◊], hemolitička anemija</p> <p><u>Manje često</u> hiperkoagulacija, koagulopatija</p>
Poremećaji imunološkog sustava	<p><u>Manje često</u> preosjetljivost[^]</p>	
Endokrini poremećaji	<p><u>Često</u> hipotireoidizam</p>	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p><u>Vrlo često</u> hipokalijemija^{◊,◊◊}, hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcijemija[◊], hiponatrijemija[◊], dehidracija^{◊◊}, smanjeni apetit^{◊◊}, smanjena tjelesna težina</p> <p><u>Često</u> hipomagnezijemija, hiperuricijemija, hiperkalcijemija⁺</p>	<p><u>Često</u> hipokalijemija^{◊,◊◊}, hiperglikemija, hipokalcijemija[◊], dijabetes melitus[◊], hipofosfatemija, hiponatrijemija[◊], hiperuricijemija, giht, dehidracija^{◊◊}, smanjeni apetit^{◊◊}, smanjena tjelesna težina</p>

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Psihijatrijski poremećaji	<u>Vrlo često</u> depresija, nesаница <u>Manje često</u> gubitak libida	<u>Često</u> depresija, nesаница
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> periferne neuropatije ^{◊◊} , parestezija, omaglica ^{◊◊} , tremor, disgeuzija, glavobolja <u>Često</u> ataksija, poremećaj ravnoteže, sinkopa ^{◊◊} , neuralgija, dizesteziја	<u>Vrlo često</u> periferne neuropatije ^{◊◊} <u>Često</u> cerebrovaskularni događaj [◊] , omaglica ^{◊◊} , sinkopa ^{◊◊} , neuralgija <u>Manje često</u> intrakranijalno krvarenje [^] , tranzitorna ishemijska ataka, cerebralna ishemija
Poremećaji oka	<u>Vrlo često</u> katarakte, zamagljen vid <u>Često</u> smanjena oštrina vida	<u>Često</u> katarakta <u>Manje često</u> sljepoća
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> gluhoća (uključujući hipoakuziju), tinitus	
Srčani poremećaji	<u>Često</u> fibrilacija atriја ^{◊◊◊} , bradikardija <u>Manje često</u> aritmija, produljenje QT intervala, undulacija atriја, ventrikularne ekstrasistole	<u>Često</u> infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^◊} , fibrilacija atriја ^{◊◊◊} , kongestivno zatajenje srca [◊] , tahikardija, zatajenje srca ^{◊◊◊} , ishemija miokarda [◊]
Krvožilni poremećaji	<u>Vrlo često</u> venski tromboembolijski događaji [^] , pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^◊◊◊} , hipotenzija ^{◊◊} <u>Često</u> hipertenzija, ekhimoza [^]	<u>Vrlo često</u> venski tromboembolijski događaji [^] , pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^◊◊◊} <u>Često</u> Vaskulitis, hipotenzija ^{◊◊} , hipertenzija <u>Manje često</u> ishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog venskog sinusa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Vrlo često</u> dispneја ^{◊◊◊} , epistaksa [^] , kašalj <u>Često</u> disfonija	<u>Često</u> respiratorni distres [◊] , dispneја ^{◊◊◊} , pleuralna bol ^{◊◊} , hipoksija ^{◊◊}
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> proljeв ^{◊◊◊} , konstipacija [◊] , bol u abdomenu ^{◊◊} , mučnina,	<u>Često</u> gastrointestinalno krvarenje ^{^◊◊◊} , opstrukcija

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
	<p>povraćanje^{◊◊}, dispepsija, suha usta, stomatitis</p> <p><u>Često</u> gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje iz desni)^{^,◊◊}, disfagija</p> <p><u>Manje često</u> kolitis, tiflitis</p>	<p>tankog crijeva^{◊◊}, proljev^{◊◊}, konstipacija[◊], bol u abdomenu^{◊◊}, mučnina, povraćanje^{◊◊}</p>
<p>Poremećaji jetre i žuči</p>	<p><u>Vrlo često</u> povišena alanin aminotrasferaza, povišena aspartat aminotransferaza</p> <p><u>Često</u> hepatocelularna ozljeda^{◊◊}, abnormalni testovi jetrene funkcije[◊], hiperbilirubinemija</p> <p><u>Manje često</u> zatajenje jetre[^]</p>	<p><u>Često</u> kolestaza[◊], hepatotoksičnost, hepatocelularna ozljeda^{◊◊}, povišena alanin aminotransferaza, abnormalni testovi jetrene funkcije[◊]</p> <p><u>Manje često</u> zatajenje jetre[^]</p>
<p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</p>	<p><u>Vrlo često</u> osipi^{◊◊}, pruritus</p> <p><u>Često</u> urtikarija, hiperhidroza, suha koža, hiperpigmentacija kože, ekcem, eritem</p> <p><u>Manje često</u> osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima^{◊◊}, promjena boje kože, reakcija fotoosjetljivosti</p>	<p><u>Često</u> osipi^{◊◊}</p> <p><u>Manje često</u> osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima^{◊◊}</p>
<p>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</p>	<p><u>Vrlo često</u> mišićna slabost^{◊◊}, mišićni spazmi, bol u kostima[◊], bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima^{◊,◊◊}), bol u udovima, mialgija, artralgija[◊]</p> <p><u>Često</u> oticanje zglobova</p>	<p><u>Često</u> mišićna slabost^{◊◊}, bol u kostima[◊], bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima^{◊,◊◊})</p> <p><u>Manje često</u> oticanje zglobova</p>

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>Vrlo često</u> zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje) ^{◊, ◊◊} <u>Često</u> hematurija [^] , retencija mokraće, inkontinencija mokraće <u>Manje često</u> stečeni Fanconijev sindrom	<u>Manje često</u> nekroza bubrežnih tubula
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>Često</u> erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> umor ^{◊, ◊◊} , edem, (uključujući periferni edem), pireksija ^{◊, ◊◊} , astenija, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju, kašalj, mialgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju i tresavicu) <u>Često</u> bol u prsištu ^{◊, ◊◊} , letargija	<u>Vrlo često</u> umor ^{◊, ◊◊} , <u>Često</u> periferni edem, pireksija ^{◊, ◊◊} , astenija
Pretrage	<u>Vrlo često</u> povišena alkalna fosfataza u krvi <u>Često</u> povišen C-reaktivni protein	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Često</u> pad, kontuzija [^]	

^{◊◊} Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom.

[^] Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

[◊] Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom ili melfalanom i prednisonom

+ Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave

* Rak pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s prethodno liječenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom.

** Karcinom pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Sažeti tablični prikaz nuspojava za monoterapiju

Sljedeće tablice dobivene su iz podataka prikupljenih tijekom glavnih ispitivanja u kojima su mijelodisplastični sindromi i limfomi plaštenih stanica liječeni monoterapijom.

Tablica 3. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom#

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
---	----------------------------	--

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊]	<u>Vrlo često</u> pneumonija [◊] <u>Često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◊] , bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> trombocitopenija ^{^,◊} , neutropenija ^{^,◊} , anemija [◊] , leukopenija	<u>Vrlo često</u> trombocitopenija ^{^,◊} , neutropenija ^{^,◊} , anemija [◊] , leukopenija <u>Često</u> febrilna neutropenija ^{^,◊}
Endokrini poremećaji	<u>Vrlo često</u> hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> smanjeni apetit <u>Često</u> preopterećenje željezom, smanjena tjelesna težina	<u>Često</u> hiperglikemija [◊] , smanjeni apetit,
Psihijatrijski poremećaji		<u>Često</u> promjena raspoloženja ^{◊,~}
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> omaglica, glavobolja <u>Često</u> parestezija	
Srčani poremećaji		<u>Često</u> akutni infarkt miokarda ^{^,◊} , fibrilacija atrijska [◊] , zatajenje srca [◊]
Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> hipertenzija, hematomi	<u>Često</u> venska tromboembolija, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija ^{^,◊}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	<u>Vrlo često</u> epistaksa [^]	
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> proljevanje [◊] , bol u abdomenu (uključujući gornji dio abdomena), mučnina, povraćanje, konstipacija <u>Često</u> suha usta, dispepsija	<u>Često</u> proljevanje [◊] , mučnina, zubobolja
Poremećaji jetre i žuči	<u>Često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije	<u>Često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> osipi, suha koža, pruritus	<u>Često</u> osipi, pruritus

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> mišićni spazmi, mišićno-koštana bol (uključujući bol u leđima [◇] i bol u udovima), artralgijska, mialgija	<u>Često</u> bol u leđima [◇]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		<u>Često</u> zatajenje bubrega [◇]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> umor, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mialgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju)	<u>Često</u> pireksija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		<u>Često</u> pad

[^]Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

[◇]Štetni događaji prijavljeni kao ozbiljne nuspojave u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma.

⁻U ispitivanju faze III mijelodisplastičnih sindroma, promijenjeno raspoloženje prijavljeno je kao česta ozbiljna nuspojava; nije prijavljeno kao nuspojava 3. ili 4. stupnja.

Algoritam primijenjen da bi nuspojava bila uključena u sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC): sve nuspojave na lijek zabilježene prema algoritmu za ispitivanje faze III uključene su u EU SmPC. Za te nuspojave na lijek provedena je dodatna provjera njihove učestalosti zabilježene prema algoritmu ispitivanja faze II, i ako je učestalost nuspojava u fazi II bila viša od one u fazi III, taj je događaj uključen u EU SmPC, a navedena učestalost odgovarala je onoj zabilježenoj u ispitivanju faze II.

Algoritam primijenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

- U ispitivanju faze III mijelodisplastičnih sindroma (dvostruko slijeva sigurnosna populacija, razlika između lenalidomida u dozi 5/10 mg i placeba u početnom režimu doziranja koja se pojavi u najmanje 2 ispitanika)
 - Sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo u skupini liječenoj lenalidomidom te da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 2 %.
 - Sve nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se pojavile zbog liječenja u 1 % ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1 %.
 - Sve ozbiljne nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja u 1 % ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1 %.
- Ispitivanje faze II mijelodisplastičnih sindroma
 - Sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo liječeno lenalidomidom.
 - Sve nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se pojavile zbog liječenja u 1 % ispitanika liječenih lenalidomidom.
 - Sve ozbiljne nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja u 1 % ispitanika liječenih lenalidomidom.

Tablica 4. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◇] nazofaringitis, pneumonija [◇] <u>Često</u> sinusitis	<u>Često</u> bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◇] , pneumonija [◇]
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<u>Često</u> reakcija razbuktavanja tumora	<u>Često</u> reakcija razbuktavanja tumora, rak pločastih stanica kože ^{^,◇} , karcinom bazalnih stanica ^{^,◇}

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> trombocitopenija [^] , neutropenija ^{^,◊} , leukopenija [◊] , anemija [◊] <u>Često</u> febrilna neutropenija ^{^,◊}	<u>Vrlo često</u> trombocitopenija [^] , neutropenija ^{^,◊} , anemija [◊] <u>Često</u> febrilna neutropenija ^{^,◊} leukopenija [◊]
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina, hipokalijemija <u>Često</u> dehidracija [◊]	<u>Često</u> dehidracija [◊] , hiponatrijemija, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	<u>Često</u> disgeuzija, glavobolja, periferna neuropatija	<u>Često</u> periferna senzorna neuropatija, letargija
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> vrtoglavica	
Srčani poremećaji		<u>Često</u> infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^,◊} , zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> hipotenzija [◊]	<u>Često</u> duboka venska tromboza [◊] , plućna embolija ^{^,◊} , hipotenzija [◊]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Vrlo često</u> dispneja [◊]	<u>Često</u> dispneja [◊]
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> proljevanje [◊] , mučnina [◊] , povraćanje [◊] , konstipacija <u>Često</u> bol u abdomenu [◊]	<u>Često</u> proljevanje [◊] , bol u abdomenu [◊] , konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> osipi (uključujući alergijski dermatitis), pruritus <u>Često</u> noćna znojenja, suha koža	<u>Često</u> osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> mišićni spazmi, bol u leđima <u>Često</u> artralgija, bol u udovima, mišićna slabost [◊]	<u>Često</u> bol u leđima, mišićna slabost [◊] , artralgija, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		<u>Često</u> zatajenje bubrega [◊]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> umor, astenija [◊] , periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju [◊] , kašalj) <u>Često</u> zimica	<u>Često</u> pireksija [◊] , astenija [◊] , umor

[^] Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

[◊] Prijavljeni štetni događaji opisani kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima limfoma plaštenih stanica. Algoritam primijenjen kod limfoma plaštenih stanica:

- Kontrolirano ispitivanje limfoma plaštenih stanica faze II
 - Svi štetni događaji nastali tijekom liječenja, s tim da je $\geq 5\%$ ispitanika bilo u skupini liječenoj lenalidomidom te da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 2 %.
 - Svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja nastali tijekom liječenja u $\geq 1\%$ ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 1,0 %.
 - Svi ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja u $\geq 1\%$ ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 1,0 %.
- Ispitivanje limfoma plaštenih stanica faze II na jednoj skupini
 - Svi štetni događaji nastali tijekom liječenja u $\geq 5\%$ ispitanika.
 - Svi štetni događaji 3. ili 4. nastali tijekom liječenja, a zabilježeni su u 2 ili više ispitanika.
 - Svi ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja, a zabilježeni su u 2 ili više ispitanika.

Sažeti tablični prikaz nuspojava kombinirane terapije u bolesnika s folikularnim limfomom

Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom glavnih ispitivanja (NHL-007 i NHL-008) u kojima su bolesnici s folikularnim limfomom primali lenalidomid u kombinaciji s rituksimabom.

Tablica 5: Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s folikularnim limfomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s rituksimabom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Vrlo često</u> infekcija gornjih dišnih puteva <u>Često</u> pneumonija [◇] , influenza, bronhitis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava	<u>Često</u> pneumonija [◇] , sepsa [◇] , infekcija pluća, bronhitis, gastroenteritis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, celulitis [◇]
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<u>Vrlo često</u> reakcija razbuktavanja tumora [^] <u>Često</u> rak pločastih stanica kože ^{◇, ^,+}	<u>Često</u> karcinom bazalnih stanica ^{^,◇}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Vrlo često</u> neutropenija ^{^,◇} , anemija [◇] , trombocitopenija [^] , leukopenija ^{**} , limfopenija ^{***}	<u>Vrlo često</u> neutropenija ^{^,◇} <u>Često</u> anemija [◇] , trombocitopenija [^] , febrilna neutropenija [◇] , pancitopenija, leukopenija ^{**} , limfopenija ^{***}
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>Vrlo često</u> smanjeni apetit, hipokalijemija <u>Često</u> hipofosfatemija, dehidracija	<u>Često</u> dehidracija, hiperkalcijemija [◇] , hipokalijemija, hipofosfatemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Često</u> depresija, nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	<u>Vrlo često</u> glavobolja, omaglica <u>Često</u> periferna senzorna neuropatija, disgeuzija	<u>Često</u> sinkopa
Srčani poremećaji	<u>Manje često</u> aritmija [◇]	

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Krvožilni poremećaji	<u>Često</u> hipotenzija	<u>Često</u> plućna embolija ^{^,◇} , hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Vrlo često</u> dispneja [◇] , kašalj, <u>Često</u> orofaringealna bol, disfonija	<u>Često</u> dispneja [◇]
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> bol u abdomenu [◇] , proljev, konstipacija, mučnina, povraćanje, dispepsija <u>Često</u> bol u gornjem dijelu abdomena, stomatitis, suha usta	<u>Često</u> bol u abdomenu [◇] , proljev, konstipacija, stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Vrlo često</u> osip [*] , pruritus <u>Često</u> suha koža, noćno znojenje, eritem	<u>Često</u> osip [*] , pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> mišićni spazmi, bol u leđima, artralgija <u>Često</u> bol u udovima, mišićna slabost, mišićno-koštana bol, mialgija, bol u vratu	<u>Često</u> mišićna slabost, bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		<u>Često</u> akutno oštećenje bubrega [◇]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<u>Vrlo često</u> pireksija, umor, astenija, periferni edem <u>Često</u> malaksalost, zimica	<u>Često</u> umor, astenija
Pretrage	<u>Vrlo često</u> povišena alanin aminotransferaza <u>Često</u> smanjena težina, povišen bilirubin u krvi	

[^] Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

Algoritam primijenjen kod folikularnog limfoma

Kontrolirano ispitivanje faze III:

- Nuspojave u ispitivanju NHL-007 – sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je $\geq 5,0$ % ispitanika bilo u skupini lenalidomid/rituksimab, a učestalost nuspojava bila je najmanje 2,0 % veća (%) u skupini koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).
- Nuspojave u ispitivanju NHL-007, 3./4. stupnja – svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se pojavili zbog liječenja, s tim da je najmanje 1,0 % ispitanika bilo iz skupine lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u skupini koja je primala lenalidomid bila najmanje 1,0 % veća nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).
- Ozbiljne nuspojave u ispitivanju NHL-007 – svi ozbiljni štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja, s tim da je najmanje 1,0 % ispitanika bilo iz skupine lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab bila najmanje 1,0 % veća nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).

Ispitivanje folikularnog limfoma s jednom skupinom, faze III:

- Nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja u $\geq 5,0$ % ispitanika
- Nuspojave 3./4. stupnja u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se pojavili zbog liječenja i zabilježeni su u $\geq 1,0$ % ispitanika

- Ozbiljne nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja i zabilježeni su u $\geq 1,0\%$ ispitanika

°Štetni događaji koji su u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma zabilježeni kao ozbiljni.

* Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave lijeka

** Osip uključuje preporučene pojmove: osip i makulopapularni osip

*** Leukopenija uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjeni broj leukocita

**** Limfopenija uključuje preporučene pojmove: limfopenija i smanjeni broj limfocita

Sažeti tablični prikaz nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet

Osim prethodno navedenih nuspojava primijećenih u ključnim kliničkim ispitivanjima, sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 6. Nuspojave na lijek nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene u bolesnika liječenih lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Nepoznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zoster i hepatitisa B	<u>Nepoznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zoster i hepatitisa B
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		<u>Rijetko</u> sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<u>Nepoznato</u> stečena hemofilija	
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Rijetko</u> anafilaktička reakcija [^] <u>Nepoznato</u> odbacivanje transplantiranog solidnog organa	<u>Rijetko</u> anafilaktička reakcija [^]
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> hipertireoidizam	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<u>Manje često</u> Plućna hipertenzija	<u>Rijetko</u> Plućna hipertenzija <u>Nepoznato</u> intersticijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		<u>Nepoznato</u> pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog crijeva) [^]
Poremećaji jetre i žuči	<u>Nepoznato</u> akutno zatajenje jetre [^] , toksični hepatitis [^] , citolitički hepatitis [^] , kolestatski hepatitis [^] , mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis [^]	<u>Nepoznato</u> akutno zatajenje jetre [^] , toksični hepatitis [^]

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	<u>Nepoznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B	<u>Nepoznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<u>Manje često</u> angioedem <u>Rijetko</u> Stevens-Johnsonov sindrom [^] , toksična epidermalna nekroliza [^] <u>Nepoznato</u> leukocitoklastični vaskulitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima [^]

[^] Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Teratogenost

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata humana teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene anomalije. Lenalidomid je u majmuna prouzročio malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida na ljude.

Neutropenija i trombocitopenija

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću neutropenije 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (32,1 % naspram 26,7 % [16,1 % naspram 1,8 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 16,4 % naspram 0,7 % u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetni događaj nastao tijekom liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2 % bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4 % bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4 % naspram 0,5 % [0,4 % naspram 0,5 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3 % naspram 0 % u ispitivanju IFM 2005-02).

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (37,5 % naspram 30,3 % [17,9 % naspram 4,1 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 13,0 % naspram 2,9 % u ispitivanju IFM 2005-02).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću neutropenije 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (32,1 % naspram 26,7 % [16,1 % naspram 1,8 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 16,4 % naspram 0,7 % u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetni događaj nastao tijekom liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2 % bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4 % bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa

skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4 % naspram 0,5 % [0,4 % naspram 0,5 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3 % naspram 0 % u ispitivanju IFM 2005-02).

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (37,5 % naspram 30,3 % [17,9 % naspram 4,1 % nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 13,0 % naspram 2,9 % u ispitivanju IFM 2005-02).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalošću neutropenije 4. stupnja (8,5 % za Rd i Rd18, u usporedbi s MPT-om (15 %). Febrilna neutropenija 4. stupnja opažena je rijetko (0,6 % u Rd i Rd18 u usporedbi s 0,7 % za MPT).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja (8,1 % u Rd i Rd18) u usporedbi s MPT-om (11,1 %).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom učestalošću neutropenije 4. stupnja (34,1 % za MPR+R/MPR+p) u usporedbi s MPp+p (7,8 %). Opažena je veća učestalost febrilne neutropenije 4. stupnja (1,7 % za MPR+R/MPR+p u usporedbi s 0,0 % za MPp+p).

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja (40,4 % u MPR+R/MPR+p) u usporedbi s MPp+p (13,7 %).

- Multipli mijelom: bolesnici uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 4. stupnja (5,1 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,6 % u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja primijećene su rijetko (0,6 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,0 % u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 3. i 4. stupnja (9,9 %, odnosno 1,4 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 2,3 % i 0,0 % u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon).

- Bolesnici s mijelodisplastičnim sindromima

U bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima, lenalidomid je povezan s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja (74,6 % u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 14,9 % bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju faze III). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja primijećene su rijetko (2,2 % u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 0,0 % u bolesnika koji su primali placebo). Lenalidomid je povezan s višom incidencijom trombocitopenije 3. ili 4. stupnja (37 % u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 1,5 % bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju faze III).

- Bolesnici s limfomom plaštenih stanica

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s limfomom plaštenih stanica povezano je s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja (43,7 % u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 33,7 % bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju faze II). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja

primijećene su u 6,0 % bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 2,4 % bolesnika u kontrolnoj skupini.

- Bolesnici s folikularnim limfomom

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom kod folikularnog limfoma, povezana je s višom stopom neutropenije 3. ili 4. stupnja (50,7 % u bolesnika liječenih lenalidomidom/rituksimabom u usporedbi s 12,2 % bolesnika koji su primali placebo/rituksimab). Svi slučajevi neutropenije 3. ili 4. stupnja bili su reverzibilni nakon prekida primjene, smanjenja doze i/ili potpornih mjera s čimbenicima rasta. Osim toga, rijetko je opažena febrilna neutropenija (2,7 % u bolesnika koji su primali lenalidomid/rituksimab u odnosu na 0,7 % bolesnika koji su primali placebo/rituksimab).

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom povezana je i s većom incidencijom trombocitopenije 3. ili 4. stupnja (1,4 % u bolesnika koji su primali lenalidomid/rituksimab u odnosu na 0 % bolesnika koji su primali placebo/rituksimab).

Venska tromboembolija

Povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije povezan je s primjenom kombinacije lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom, a u manjoj mjeri u bolesnika liječenih lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom ili monoterapijom lenalidomidom u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom srpastih stanica (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza duboke venske tromboze može također povećati trombotski rizik u tih bolesnika.

Infarkt miokarda

Infarkt miokarda prijavljen je u bolesnika koji su primali lenalidomid, posebice u onih s poznatim čimbenicima rizika.

Hemoragijski poremećaji

Hemoragijski poremećaji navedeni su pod nekoliko klasifikacija organskih sustava: poremećaji krvi i limfnog sustava; poremećaji živčanog sustava (intrakranijalno krvarenje); poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (epistaksa); poremećaji probavnog sustava (krvarenje iz desni, krvarenje iz hemoroida, rektalno krvarenje); poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (hematurija); ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (kontuzija) i krvožilni poremećaji (ekhimoze).

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

Uz primjenu lenalidomida prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. U literaturi je zabilježena moguća križna reakcija između lenalidomida i talidomida. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem talidomidom ne smiju primati lenalidomid (vidjeti dio 4.4).

Druge primarne zloćudne bolesti

U kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika s mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnim skupinama, od kojih je većina imala rak bazalnih ili pločastih stanica kože.

Akutna mijeloična leukemija

Multipli mijelom

Slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML) opaženi su u kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranih multiplih mijeloma u bolesnika koji primaju lenalidomid u kombinaciji s melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i transplantacije autolognih matičnih stanica (vidjeti dio 4.4). Opaženi porast nije primijećen u kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom, u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindromi

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku i mutacije TP53 povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q (vidjeti dio 4.4). Procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML iznosio je 13,8 % u bolesnika s izoliranom delecijom 5q u usporedbi sa 17,3 % u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom te 38,6 % u bolesnika s kompleksnim kariotipom. U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja u AML iznosila je 27,5 % u bolesnika s pozitivnim IHC-p53 i 3,6 % u bolesnika s negativnim IHC-p53 ($p=0,0038$). U bolesnika s pozitivnim nalazom IHC-p53, niža stopa napredovanja bolesti u AML opažena je među bolesnicima u kojih je postignut odgovor u odnosu na neovisnost o transfuziji (11,1 %) u usporedbi s onima u kojih odgovor nije postignut (34,8 %).

Poremećaji funkcije jetre

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće nuspojave (učestalost nepoznata): akutno zatajenje jetre i kolestaza (oboje s mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis.

Rabdomioliza

Opaženi su rijetki slučajevi rabdomiolize, neki od njih pojavili su se kada je lenalidomid primjenjivan sa statinom.

Poremećaji funkcije štitne žlijezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma (vidjeti dio 4.4 Poremećaji funkcije štitne žlijezde).

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

U ispitivanju MCL-002, reakcija razbuktavanja tumora nastala je u približno 10 % bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 0 % bolesnika u kontrolnoj skupini. Većina događaja nastala je u 1. ciklusu, svi su procijenjeni kao događaji povezani s liječenjem, a većina ih je bila 1. ili 2. stupnja. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati u bolesnika s visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za limfom plaštenih stanica (MIPI) u trenutku postavljanja dijagnoze ili s velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija s ≥ 7 cm u najduljem promjeru) na početku. U ispitivanju MCL-002, sindrom lize tumora zabilježen je u po jednog bolesnika iz obje liječene skupine. U dodatnom ispitivanju MCL-001, reakciju razbuktavanja tumora imalo je približno 10 % ispitanika; svi zabilježeni slučajevi bili su 1. ili 2. stupnja težine i za sve je procijenjeno da su povezani s liječenjem. Većina događaja dogodila se u 1. ciklusu liječenja. U ispitivanju MCL-001 nisu zabilježeni slučajevi sindroma lize tumora (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju NHL-007, reakcija razbuktavanja tumora zabilježena je u 19/146 (13,0 %) bolesnika iz skupine lenalidomid/rituksimab naspram 1/148 (0,7 %) bolesnika iz skupine placebo/rituksimab. Većina tih reakcija (18 od 19) zabilježenih u skupini lenalidomid/rituksimab razvila se tijekom prva dva ciklusa liječenja. Reakcija razbuktavanja tumora bila je u jednog bolesnika s folikularnim limfomom iz skupine lenalidomid/rituksimab događaj 3. stupnja, dok to nije zabilježeno niti u jednog bolesnika iz skupine placebo/rituksimab. U ispitivanju NHL-008, reakciju razbuktavanja tumora razvilo je 7/177 (4,0 %) bolesnika s folikularnim limfomom (3 slučaja bila su 1. stupnja, 4 slučaja 2. stupnja težine); od toga se 1 slučaj smatrao ozbiljnim. U ispitivanju NHL-007, sindrom lize tumora pojavio se u 2 bolesnika s folikularnim limfomom (1,4 %) u skupini lenalidomid/rituksimab te ni u jednog bolesnika s folikularnim limfomom u skupini placebo/rituksimab; nijedan bolesnik nije imao događaj 3. ili 4. stupnja. U ispitivanju NHL-008, sindrom lize tumora pojavio se u 1 bolesnika s folikularnim limfomom (0,6 %). Taj jedan događaj bila je ozbiljna nuspojava 3. stupnja. U ispitivanju NHL-007 nijedan bolesnik nije morao prekinuti terapiju lenalidomidom/rituksimabom zbog pojave reakcije razbuktavanja tumora ili sindroma lize tumora.

Gastrointestinalni poremećaji

Gastrointestinalne perforacije zabilježene su tijekom liječenja lenalidomidom. Gastrointestinalne perforacije mogu dovesti do septičkih komplikacija i mogu biti povezane sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično iskustvo u zbrinjavanju bolesnika u slučaju predoziranja lenalidomidom, iako su u ispitivanjima raspona doza neki bolesnici bili izloženi dozama do 150 mg, a u ispitivanjima pojedinačne doze neki bolesnici bili su izloženi dozama do 400 mg. Glavna toksičnost koja je ograničavala dozu u tim ispitivanjima bila je u osnovi hematološka. U slučaju predoziranja savjetuje se potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, drugi imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX04.

Mehanizam djelovanja

Lenalidomid se izravno veže na cereblon, komponentu kulin-RING E3 kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 (DDB1) koji se veže na oštećeno mjesto deoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1). U hematopoetskim stanicama lenalidomid vezivanjem za cereblon regrutira proteine supstrate Aiolos i Ikaros, limfocitne transkripcijske faktore, što vodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, a rezultat su izravni citotoksični i imunomodulatorni učinci.

Točnije, lenalidomid inhibira proliferaciju i povećava apoptozu određenih tumora hematopoetskih stanica (uključujući tumorske plazma stanice multiplog mijeloma, tumorske stanice folikularnog limfoma te one s delecijama kromosoma 5) pojačava imunitet posredovan T-stanicama i prirodnoćeljskim (NK) stanicama te povećava broj NK stanica, T-stanica i NK T-stanica. Kod mijelodisplastičnog sindroma s del (5q), lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećanjem apoptoze stanica s delecijom (5q).

Kombinacija lenalidomida i rituksimaba povećava staničnu toksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i izravnu tumorsku apoptozu u stanicama folikularnog tumora.

Mehanizam djelovanja lenalidomida uključuje također dodatna djelovanja kao što su antiangiogena i proeritropoetska svojstva. Lenalidomid inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih stanica i stvaranja mikrocirkulacije, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina putem CD34+ hematopoetskih matičnih stanica te inhibira stvaranje proupalnih citokina (npr. TNF- α i IL-6) u monocitima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida je procijenjena u šest ispitivanja faze III kod novodijagnosticiranog multiplog mijeloma, dva ispitivanja faze III kod relapsa refraktornog multiplog mijeloma, jednom ispitivanju faze III i jednom ispitivanju faze II kod mijelodisplastičnih sindroma,

jednom ispitivanju faze II kod limfoma plaštenih stanica i jednom ispitivanju faze III te jednom ispitivanju faze IIIb kod iNHL-a, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnosticirani multipli mijelom

- Terapija održavanja lenalidomidom u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji autoložnih matičnih stanica

Djelotvornost i sigurnost terapije održavanja lenalidomidom procijenjene su u dva multicentrična randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 s dvije paralelne skupine bolesnika: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB 100104

Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi između 18 i 70 godina s aktivnim multiplim mijelomom koji zahtijeva liječenje i bez progresije poslije početnog liječenja.

Unutar 90-100 dana poslije transplantacije autoložnih matičnih stanica, bolesnici su randomizirani 1:1 u skupine koje su kao terapiju održavanja primale ili lenalidomid ili placebo. Doza održavanja iznosila je 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana ponavljajućih 28-dnevnih ciklusa (s povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), a liječenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

U ispitivanju, mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, što god se dogodilo prije; ispitivanje nije omogućilo ishod ukupnog preživljenja. Ukupno je randomizirano 460 bolesnika: 231 bolesnik u skupinu lenalidomida i 229 bolesnika u skupinu placeba. Demografski podaci i s bolešću povezane karakteristike bolesnika bile su uravnoteženi u obje skupine.

Otkrivena je slijepa šifra ispitivanja na preporuku Povjerenstva za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu interim analizu preživljenja bez progresije bolesti. Nakon otkrivanja slijepa šifre ispitivanja, bolesnici u skupini placeba mogli su preći u skupinu lenalidomida prije napredovanja bolesti.

Rezultati preživljenja bez progresije bolesti, nakon prethodno planirane interim analize, do zaključnog datuma podataka 17. prosinca 2009. (15,5 mjeseci praćenja) pokazali su 62 %-tno smanjenje rizika napredovanja bolesti ili smrti u korist lenalidomida (HR = 0,38; 95 % CI 0,27; 0,54; p <0,001). Medijan ukupnog preživljenja bez progresije bolesti bio je 33,9 mjeseci (95 % CI NP, NP) u skupini lenalidomida naspram 19,0 mjeseci (95 % CI 16,2; 25,6) u skupini placebo.

Korist u smislu preživljenja bez progresije bolesti opažena je u podskupini bolesnika s potpunim odgovorom i u podskupini bolesnika koji nisu postigli potpuni odgovor.

Rezultati studije, sa zaključnim datumom podataka 1. veljače 2016., su prikazani u tablici 7.

Tablica 7: Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS prema procjeni ispitivača		
Medijan ^a vremena PFS, mjeseci (95 % CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d	0,61 (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
Medijan ^a trajanja PFS2-a, mjeseci (95 % CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d	0,61 (0,48; 0,78); < 0,001	
Ukupno preživljenje		
Medijan ^a vremena OS, mjeseci (95 % CI) ^b	111,0 (101,8; NP)	84,2 (71,0; 102,7)
Stopa preživljenja u 8 godina, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Praćenje		
Medijan ^f (min, maks), mjeseci: svi preživjeli bolesnici	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje;

PFS = preživljenje bez progresije bolesti;

^a Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

^b 95 % CI interval pouzdanosti oko medijana.

^c Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda povezane s navedenim terapijskim skupinama.

^d p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu Kaplan-Meierove krivulje razlika između navedenih terapijskih skupina.

^e Eksploratorni ishod (PFS2). Lenalidomid, koji su primili ispitanici iz skupine placeba koji su bili prešli u skupinu lenalidomida prije progresije bolesti, po otkrivanju slijepe šifre ispitivanja nije se smatrao terapijom druge linije.

^f Medijan se odnosi na trajanje praćenja poslije transplantacije autolognih matičnih stanica u svih preživjelih ispitanika.

Podaci zaključeni: 17. prosinca 2009. i 01. veljače 2016.

IFM 2005-02

Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi < 65 godina u vrijeme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica i postigli barem stabilan odgovor u vrijeme hematološkog oporavka. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa s povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), poslije 2 ciklusa konsolidacije lenalidomida (25 mg na dan, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa). Liječenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni je ishod bio PFS, definiran kao vrijeme od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, što god se dogodilo prije; ispitivanje nije omogućilo ishod ukupnog preživljenja. Ukupno je randomizirano 614 bolesnika: 307 bolesnika u skupinu lenalidomida i 307 bolesnika u skupinu placeba.

Otkrivena je slijepa šifra ispitivanja na preporuku Povjerenstva za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu interim analizu preživljenja bez progresije bolesti. Nakon otkrivanja slijepe šifre ispitivanja, bolesnici u skupini placeba nisu prešli u skupinu lenalidomida prije progresije bolesti. Skupina lenalidomida prekinula je ispitivanje, kao proaktivna mjera sigurnosti, nakon opažanja neuravnoteženosti s obzirom na druge primarne maligne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Rezultati PFS-a pri otkrivanju slijepe šifre ispitivanja, nakon prethodno planirane interim analize, do zaključnog datuma podataka 7. srpnja 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 mjeseci) pokazali su smanjeni rizik progresije bolesti ili smrti od 48 % u korist lenalidomida (HR = 0,52; 95 % CI 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Medijan ukupnog PFS-a bio je 40,1 mjeseci (95 % CI 35,7; 42,4) u skupini lenalidomida naspram 22,8 mjeseci (95 % CI 20,7; 27,4) u skupini placeba.

Korist u smislu preživljenja bez napredovanja bolesti bila je manja u podskupini bolesnika s potpunim odgovorom nego u skupini bolesnika koji nisu postigli potpuni odgovor.

Ažurirani PFS, do zaključnog datuma podataka 1. veljače 2016. (96,7 mjeseci praćenja) i dalje pokazuje prednost PFS-a: HR = 0,57 (95 % CI 0,47; 0,68; $p < 0,001$). Medijan ukupnog PFS-a bio je 44,4 mjeseci (39,6; 52,0) u skupini lenalidomida naspram 23,8 mjeseci (95 % CI 21,2; 27,3) u skupini placeba. Za PFS2, opažen HR bio je 0,80 (95 % CI 0,66; 0,98; $p = 0,026$) za lenalidomid naspram placeba. Medijan ukupnog PFS2-a bio je 69,9 mjeseci (95 % CI 58,1; 80,0) u skupini lenalidomida naspram 58,4 mjeseci (95 % CI 51,1; 65,0) u skupini placeba. Za OS, opažen HR bio je 0,90 (95 % CI 0,72; 1,13; $p = 0,355$) za lenalidomid naspram placeba. Medijan ukupnog vremena preživljenja bio je 105,9 mjeseci (95 % CI 88,8; NP) u skupini lenalidomida naspram 88,1 mjeseci (95 % CI 80,7; 108,4) u skupini placeba.

Primjena lenalidomida u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom u bolesnika koji nisu bili prikladni za transplantaciju matičnih stanica

U ispitivanju SWOG S0777 procjenjivao se dodatak bortezomiba osnovnom lenalidomidu i deksametazonu kao početno liječenje, nakon čega je slijedila kontinuirana primjena Rd sve do

napredovanja bolesti, u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ili nisu bili prikladni za transplantaciju ili su bili prikladni, ali nisu planirani za skoriju transplantaciju matičnih stanica.

Bolesnici u skupini liječenoj lenalidomidom, bortezomibom i deksametazonom (RVd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 14. dana, bortezomib u dozi od 1,3 mg/m² tjelesne površine intravenski 1., 4., 8. i 11. dana i deksametazon u dozi od 20 mg na dan peroralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana ponavljanih 21-dnevnih ciklusa do osam 21-dnevnih ciklusa (24 tjedna). Bolesnici u skupini liječenoj lenalidomidom i deksametazonom (Rd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan peroralno 1., 8., 15. i 22. dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa do šest 28-dnevnih ciklusa (24 tjedna). Bolesnici iz obje skupine nastavili su uzimati Rd: lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan peroralno 1., 8., 15. i 22. dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa. Liječenje se trebalo nastaviti do napredovanja bolesti.

Mjera primarne djelotvornosti u ovom ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Od ukupno 523 bolesnika uključena u ispitivanje, 263 bolesnika bilo je randomizirano na RVd, a 260 bolesnika na Rd. Početni demografski podaci i karakteristike u pogledu bolesti bile su dobro uravnotežene između skupina.

Prema procjeni IRAC-a (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), rezultati PFS-a u vrijeme primarne analize, sa zaključnim datumom podataka od 5. studenoga 2015. (praćenje 50,6 mjeseci) pokazali su 24 %-tno smanjenje rizika za napredovanje bolesti ili smrt, što je bilo u prilog RVd-a (HR = 0,76; 95 % CI 0,61; 0,94; p = 0,010). U skupini RVd medijan ukupnog PFS-a bio je 42,5 mjeseci (95 % CI 34,0; 54,8) naspram 29,9 mjeseci (95 % CI 25,6; 38,2) u skupini Rd. Korist je opažena bez obzira na prikladnost bolesnika za transplantaciju matičnih stanica.

Rezultati ispitivanja sa zaključnim datumom podataka od 1. prosinca 2016., pri čemu je medijan vremena praćenja svih preživjelih bolesnika bio 69,0 mjeseci, prikazani su u tablici 8. Korist u prilog RVd-a opažena je bez obzira na prikladnost bolesnika za transplantaciju matičnih stanica.

Tablica 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Početno liječenje	
	RVd (3-tjedni ciklusi × 8) (N = 263)	Rd (4-tjedni ciklusi × 6) (N = 260)
PFS prema procjeni IRAC-a (mjeseci)		
Medijan ^a vremena PFS-a, mjeseci (95 % CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Ukupno preživljenje (mjeseci)		
Medijan ^a vremena OS, mjeseci (95 % CI) ^b	89,1 (76,1; NP)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odgovor – n (%)		
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Praćenje (mjeseci)		
Medijan ^e (min, maks): svi bolesnici	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje;

PFS = preživljenje bez progresije bolesti

^a Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

^b Dvostrani 95 % CI oko medijana vremena.

^c Temelji se na nestratificiranom Coxovom modelu proporcionalnih hazarda koji uspoređuje funkcije hazarda povezane s terapijskim skupinama (RVd;Rd).

^d p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu

^e Medijan praćenja računao se od datuma randomizacije.

Podaci zaključeni 1. prosinca 2016.

Ažurirani rezultati za ukupno preživljenje (OS), sa zaključnim datumom podataka od 1. svibnja 2018. (medijan praćenja preživjelih ispitanika 84,2 mjeseca) nastavljaju pokazivati prednost za OS što govori u prilog RVd-a: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Udio živih ispitanika nakon 7 godina bio je 54,7 % u skupini RVd naspram 44,7 % u skupini Rd.

- Primjena lenalidomida u kombinaciji s deksametazonom u bolesnika koji nisu bili prikladni za transplantaciju matičnih stanica

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (MM-020) na 3 skupine bolesnika koji su bili u dobi od najmanje 65 godina ili stariji, a ako su bili mlađi od 65 godina, tada nisu bili kandidati za transplantaciju matičnih stanica jer su je odbili ili im transplantacija matičnih stanica nije bila dostupna zbog cijene ili drugih razloga. U ispitivanju (MM-020) uspoređivali su se lenalidomid i deksametazon (Rd) davani tijekom 2 razdoblja različitog trajanja (tj. do napredovanja bolesti [skupina Rd] ili do osamnaest 28-dnevnih ciklusa [72 tjedna, skupina Rd18]) s melfalanom, prednizonom i talidomidom (MPT) davanim u najviše dvanaest 42-dnevna ciklusa (72 tjedna). Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) u 1 od 3 terapijske skupine. Prilikom randomizacije, bolesnici su bili stratificirani prema dobi (≤ 75 naspram > 75 godina), stadiju bolesti (ISS stadij I i II naspram stadij III) te zemlji.

Bolesnici u skupinama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnih ciklusa prema planu ispitivanja. Deksametazon 40 mg bio je doziran jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Početna doza i režim za Rd i Rd18 bili su prilagođeni prema dobi i funkciji bubrega (vidjeti dio 4.2). Bolesnici u dobi > 75 godina primali su deksametazon u dozi od 20 mg jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Tijekom ispitivanja, svi su bolesnici primili profilaktičku antikoagulaciju (heparin niske molekularne težine, varfarin, heparin, nisku dozu aspirina).

U ispitivanju, primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 1623 bolesnika, s tim da je 535 bolesnika randomizirano na Rd, 541 bolesnik bio je randomiziran na Rd18, a 547 bolesnika bilo je randomizirano na MPT. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike bolesnika prije ispitivanja bili su dobro ujednačeni u sve 3 skupine. Sveukupno, ispitanici su imali uznapredovali stupanj bolesti: od ukupne populacije u ispitivanju 41 % imao je ISS stadij III, 9 % imalo je tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina [CLcr] < 30 mL/min). Medijan dobi u 3 skupine iznosio je 73 godine.

U tablici 9 prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljenje (OS) do zaključnog datuma 3. ožujka 2014., dobiveni u obnovljenoj analizi u kojoj je medijan vremena praćenja za sve preživjele ispitanike bio 45,5 mjeseci.

Tablica 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan ^a trajanja PFS-a, mjeseci (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^c (mjeseci)			
Medijan ^a trajanja PFS2-a, mjeseci (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; p-vrijednost ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljenje (mjeseci)			

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

AMT = terapija protiv mijeloma (engl. *antimyeloma therapy*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); d = niska doza deksametazona (engl. *low-dose dexamethasone*); HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna skupina za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = neovisno povjerenstvo za stručnu procjenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = djelomični odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentirane progresivne bolesti; Rd18 = Rd davan ≤ 18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor (engl. *very good partial response*); vs = naspram (engl. *versus*)

^a Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

^b 95 % CI interval pouzdanosti oko medijana.

^c Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda povezane s navedenim terapijskim skupinama.

^d p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu Kaplan-Meierove krivulje razlika između navedenih terapijskih skupina.

^e Eksploratorni ishod (PFS2)

^f Medijan je univarijantna statistička mjera bez prilagodbe za cenzuru.

^g Najbolja procjena odgovora tijekom faze liječenja u ispitivanju (za definicije svake kategorije odgovora zaključni datum podataka bio je 24. svibnja 2013).

^h zaključni datum podataka 24. svibnja 2013.

Lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom nakon čega slijedi terapija održavanja u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III (MM-015) na 3 skupine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, koji su imali kreatinin u serumu < 2,5 mg/dL. U ispitivanju se usporedila terapija lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (MPR), s terapijom održavanja lenalidomidom ili bez nje do napredovanja bolesti, s terapijom melfalanom i prednizonom tijekom najviše 9 ciklusa. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od 3 terapijske skupine. Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (≤ 75 naspram > 75 godina) i stadiju bolesti (ISS; stupnjevi I i II naspram stupnja III).

Ovo ispitivanje istraživalo je primjenu kombinirane terapije MPR (melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima; prednizon 2 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima; i lenalidomid 10 mg na dan, peroralno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima) kao indukcijske terapije, do 9 ciklusa. Bolesnici koji su završili 9 ciklusa ili nisu mogli završiti 9 ciklusa zbog nepodnošenja, nastavili su s terapijom održavanja počevši s lenalidomidom 10 mg peroralno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti.

U ispitivanju, primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 459 bolesnika, s tim da je 152 bolesnika bilo randomizirano na MPR+R, 153 bolesnika bilo je randomizirano na MPR+p, a 154 bolesnika bilo je randomizirano na MPp+p. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike bolesnika prije ispitivanja bile su dobro ujednačene u sve 3 skupine; posebice, približno 50 % bolesnika uključenih u svaku skupinu imalo je sljedeće karakteristike: ISS stadij III i klirens kreatinina

< 60 mL/min. Medijan dobi bio je 71 godina u skupinama MPR+R i MPR+p i 72 godine u skupini MPp+p.

U tablici 10 prikazani su podaci ispitivanja u kojem su se analizirali podaci za PFS, PFS2 i OS do zaključnog datuma podataka u travnju 2013., gdje je medijan vremena praćenja za sve preživjele ispitanike iznosio 62,4 mjeseca.

Tablica 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan ^a trajanja PFS-a, mjeseci (95 % CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % CI]; p-vrijednost			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (mjeseci)^{aa}			
Medijan ^a trajanja PFS2-a, mjeseci (95 % CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % CI]; p-vrijednost			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Ukupno preživljenje (mjeseci)			
Medijan ^a vremena OS, mjeseci (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % CI]; p-vrijednost			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Praćenje (mjeseci)			
Medijan (min, maks): svi bolesnici	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odgovor mijeloma prema procjeni ispitivača n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilna bolest (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odgovor se ne može procijeniti (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan ^a (95 % CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; M = melfalan; NE = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; p = placebo; P = prednizon;

PD = progresivna bolest (engl. *progressive disease*); PR = djelomični odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest (engl. *stable disease*); VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor.

^a Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni

^{aa} PFS2 (eksploratorni ishod) definiran je za sve bolesnike (ITT) kao vrijeme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti u svih randomiziranih bolesnika.

Dodatna pomoćna ispitivanja novodijagnosticiranog multiplog mijeloma

Otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III (ECOG E4A03) provedeno je u 445 bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom; 222 bolesnika bila su randomizirana u skupinu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona, a 223 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona. Bolesnici randomizirani u skupinu lenalidomid/standardna doza deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan od 1. do 4., 9. do 12 te od 17. do 20. dana svakih 28 dana u prva četiri ciklusa. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala

lenalidomid/nisku dozu deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i nisku dozu deksametazona – 40 mg na dan 1., 8., 15. i 22. dana svakih 28 dana. U skupini lenalidomid/niska doza deksametazona, 20 bolesnika (9,1 %) imalo je bar jedan prekid doze u usporedbi sa 65 bolesnika (29,3 %) u skupini lenalidomid/standardna doza deksametazona.

U *post-hoc* analizi, uočena je niža smrtnost u skupini koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona od 6,8 % (15/220) u usporedbi sa skupinom koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona od 19,3 % (43/223) u populaciji bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom, s medijanom praćenja od 72,3 tjedna.

Međutim, uz dulje praćenje uočeno je da razlika u ukupnom preživljenju u korist lenalidomida/niske doze deksametazona pokazuje tendenciju smanjenja.

Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III u paralelnim skupinama (MM-009 i MM-010) liječenim lenalidomidom i deksametazonom nasuprot primjeni samog deksametazona u prethodno liječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Od 353 bolesnika u ispitivanjima MM-009 i MM-010 koji su primali lenalidomid/deksametazon, 45,6 % bilo je u dobi od 65 godina ili više. Od 704 bolesnika koji su procijenjeni u ispitivanju MM-009 i MM-010, 44,6 % bilo je u dobi od 65 godina ili više.

U oba ispitivanja bolesnici liječeni lenalidomidom/deksametazonom (len/deks) uzimali su 25 mg lenalidomida peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana te odgovarajuću kapsulu placeba jednom dnevno od 22. do 28. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu. Bolesnici koji su primali placebo/deksametazon (placebo/deks) uzimali su jednu kapsulu placeba od 1. do 28. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu. Tijekom prvih 4 ciklusa terapije bolesnici u obje skupine liječenja uzimali su 40 mg deksametazona peroralno jednom dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Nakon prvih 4 ciklusa terapije, doza deksametazona smanjena je na 40 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 4. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja. U oba ispitivanja liječenje se trebalo nastaviti do napredovanja bolesti. U oba ispitivanja bile su dopuštene prilagodbe doze na temelju kliničkog i laboratorijskog nalaza.

Primarni ishod u oba ispitivanja bilo je vrijeme do napredovanja bolesti. Ukupno 353 bolesnika bila su procijenjena u ispitivanju MM-009; 177 u skupini koja je primala len/deks i 176 u skupini koja je primala placebo/deks te ukupno 351 bolesnik u ispitivanju MM-010; 176 u skupini koja je primala len/deks i 175 u skupini koja je primala placebo/deks.

U oba ispitivanja, početne demografske i s bolešću povezane karakteristike bile su usporedive između skupina koje su primale len/deks i placebo/deks. Obje populacije bolesnika imale su medijan dobi od 63 godine s usporedivim omjerom muškaraca i žena. Status funkcionalnog stanja prema ljestvici ECOG bio je usporediv između obje skupine kao i broj i vrsta prethodnih linija liječenja.

Prethodno planirane interim analize za oba ispitivanja pokazale su da je kombinacija len/deks statistički značajno superiornija ($p < 0,00001$) u odnosu na sam deksametazon za primarni ishod, vrijeme do napredovanja bolesti (medijan vremena praćenja u trajanju od 98 tjedana). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u skupini koja je primala len/deks bile su također značajno više nego u skupini koja je primala placebo/deks za oba ispitivanja. Rezultati tih analiza doveli su kasnije do otkrivanja slijepe šifre u oba ispitivanja kako bi se omogućilo da skupina koja je primala placebo/deks bude liječena kombinacijom len/deks.

Produljeno praćenje analize djelotvornosti provedeno je s medijanom praćenja od 130,7 tjedana. Tablica 11 sažima rezultate analiza praćenja djelotvornosti – udružena ispitivanja MM-009 i MM-010.

U ovoj udruženoj produljenoj analizi praćenja, medijan vremena do napredovanja bolesti iznosio je 60,1 tjedan (95 % CI: 44,3, 73,1) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks (N = 353) nasuprot 20,1 tjednu (95 % CI: 17,7, 20,3) u bolesnika liječenih placebo/deks (N = 351). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti iznosio je 48,1 tjedan (95 % CI: 36,4, 62,1) u bolesnika liječenih

kombinacijom len/deks nasuprot 20,0 tjedana (95 % CI: 16,1, 20,1) u bolesnika liječenih placebom/deks. Medijan trajanja liječenja iznosio je 44,0 tjedana (min: 0,1, maks: 254,9) za len/deks te 23,1 tjedan (min: 0,3, maks: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora, djelomičnog odgovora te ukupnog odgovora u skupini koja je primala len/deks bili su također značajno viši nego u skupini koja je primala placebo/deks u oba ispitivanja. Medijan ukupnog preživljenja u produljenim analizama praćenja udruženih ispitivanja iznosio je 164,3 tjedna (95 % CI: 145,1, 192,6) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks nasuprot 136,4 tjedna (95 % CI: 113,1, 161,7) u bolesnika liječenih placebom/deks. Unatoč činjenici da je od 351 bolesnika koji su bili nasumično dodijeljeni skupini koja je primala placebo/deks 170 primalo lenalidomid nakon napredovanja bolesti ili nakon otkrivanja slijepe šifre ispitivanja, udružene analize ukupnog preživljenja pokazale su statistički značajnu prednost preživljenja za len/deks u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/deks (HR = 0,833, 95 % CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tablica 11. Sažetak rezultata analize djelotvornosti na datum završetka produljenog praćenja – udružena ispitivanja MM-009 i MM-010 (zaključni datumi 23. srpnja 2008. odnosno 2. ožujka 2008.)

Ishod	len/deks (N = 353)	placebo/deks (N = 351)	
Vrijeme do događaja			HR [95 % CI], p-vrijednost^a
Vrijeme do napredovanja bolesti Medijan [95 % CI], tjedni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Preživljenje bez napredovanja bolesti Medijan [95 % CI], tjedni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Ukupno preživljenje Medijan [95 % CI], tjedni Jednogodišnja ukupna stopa preživljenja	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Stopa odgovora			Omjer izgleda [95 % CI], p-vrijednost^b
Ukupni odgovor [n, %] Potpuni 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: Dvostrani log-rang test koji uspoređuje krivulje preživljenja između skupina liječenja.

b: Dvostrani hi-kvadrat test s korigiranim kontinuitetom.

Mijelodisplastični sindromi

Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji zbog mijelodisplastičnih sindroma niskog ili srednjeg - 1 rizika povezanih s citogenetskom abnormalnosti koja se očituje kao delecija 5q te s dodatnim citogenetskim abnormalnostima ili bez njih, u dva glavna ispitivanja: multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III s 3 skupine ispitanika koji su primali dvije doze peroralnog lenalidomida (10 mg i 5 mg) u usporedbi s placebom (MDS-004), i multicentričnom otvorenom ispitivanju faze II s jednom skupinom ispitanika koja je primala lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Rezultati prikazani u nastavku odnose se na cijelu populaciju ispitivanu u MDS-003 i MDS-004, a rezultati za populaciju s izoliranom delecijom 5q prikazani su odvojeno.

U ispitivanju MDS-004, u kojemu je 205 bolesnika jednoliko randomizirano u skupine koje su primale lenalidomid 10 mg, 5 mg ili placebo, analizu primarne djelotvornosti činila je usporedba stopa odgovora neovisnosti o transfuziji u skupinama koje su primale 10 mg i 5 mg lenalidomida naspram skupine koja je primala placebo (dvostruko slijepa faza od 16 do 52 tjedna, i otvorena faza do ukupno 156 tjedana). Bolesnici za koje nije postojao dokaz za barem najmanji eritroidni odgovor nakon 16 tjedana bili su isključeni iz ispitivanja, a bolesnici u kojih je postojao dokaz za barem najmanji eritroidni odgovor mogli su nastaviti liječenje sve do eritroidnog relapsa, napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici koji su na početku primali placebo ili lenalidomid 5 mg i nisu

postigli barem mali eritroidni odgovor nakon 16 tjedana liječenja, mogli su prijeći s placeba na 5 mg lenalidomida ili nastaviti liječenje lenalidomidom pri višoj dozi (5 mg do 10 mg).

U ispitivanju MDS-003 u kojemu je 148 bolesnika primalo lenalidomid u dozi od 10 mg, analizu primarne djelotvornosti činila je procjena djelotvornosti terapija lenalidomidom u smislu postizanja hematopoetskog poboljšanja u ispitanika s mijelodisplastičnim sindromima niskog ili srednjeg - 1 rizika.

Tablica 12. Sažetak rezultata djelotvornosti – ispitivanja MDS-004 (dvostruko slijepa faza) i MDS-003, populacija s namjerom liječenja

Ishod	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Neovisnost o transfuziji (≥ 182 dana) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Neovisnost o transfuziji (≥ 56 dana) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji (tjedni)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji (tjedni)	ND [∞]	ND	ND	114,4
Medijan porasta u hemoglobinu, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Ispitanici liječeni lenalidomidom u dozi od 10 mg tijekom 21 dana u 28-dnevnim ciklusima

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

* Većina bolesnika koja je primala placebo, prekinula je dvostruko slijepo liječenje nakon 16 tjedana zbog nedostatka djelotvornosti, a zatim su se uključili u otvorenu fazu ispitivanja.

[#] Povezano s porastom u hemoglobinu od ≥ 1 g/dL

[∞] ND = nije dosegnuto (tj. medijan nije dosegnut)

U ispitivanju MDS-004, značajno veći udio bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima ostvario je primarni ishod neovisnosti o transfuziji (> 182 dana) uz lenalidomid u dozi od 10 mg u usporedbi s onima koji su primali placebo (55,1 % nasuprot 6,0 %). Među 47 bolesnika s izoliranom citogenetskom abnormalnošću koja se očituje kao delecija 5q, liječenih lenalidomidom u dozi od 10 mg, 27 bolesnika (57,4 %) doseglo je neovisnost o transfuzijama crvenih krvnih stanica.

Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji u skupini koja je primala lenalidomid u dozi od 10 mg iznosio je 4,6 tjedana. Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji nije bio dosegnut ni u jednoj liječenoj skupini, ali bi za ispitanike liječene lenalidomidom trebao prelaziti 2 godine. Medijan porasta hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 6,4 g/dL u skupini koja je primala dozu od 10 mg.

Dodatni ishodi ispitivanja uključivali su citogenetički odgovor (u skupini ispitanika koja je primala dozu od 10 mg, u 30,0 % opaženi su mali citogenetički odgovori a u 24,0 % veliki citogenetički odgovori), procjenu kvalitete života povezanu sa zdravljem (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) i napredovanje bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. Svi rezultati dodatnih ishoda bili su dosljedni rezultatima primarnog ishoda i govorili su u prilog liječenju lenalidomidom u usporedbi s placebom.

U ispitivanju MDS-003, veliki udio bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima postigao je neovisnost o transfuziji (> 182 dana) uz lenalidomid u dozi od 10 mg (58,1 %). Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji bio je 4,1 tjedan. Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji bio je 114,4 tjedana. Medijan porasta hemoglobina bio je 5,6 g/dL. Veći citogenetički odgovori opaženi su u 40,9 %, a manji u 30,7 % ispitanika.

Velik udio ispitanika uključen u MDS-003 (72,9 %) i MDS-004 (52,7 %) prethodno je primao lijekove za stimulaciju eritropoeze.

Limfom plaštenih stanica

Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u bolesnika s limfomom plaštenih stanica u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II, u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka prema izboru liječnika ispitivača u bolesnika koji su se pokazali refraktorni na zadnji režim liječenja ili su imali od jednog do tri relapsa (ispitivanje MCL-002).

Uključeni su bili bolesnici u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim limfomom plaštenih stanica i bolešću mjerljivom CT-om. Uvjet je bio da su bolesnici prije bili odgovarajuće liječeni najmanje jednim prethodnim kombiniranim kemoterapijskim režimom. Osim toga, u trenutku uključivanja u ispitivanje bolesnici nisu smjeli biti prikladni za intenzivnu kemoterapiju i/ili transplantaciju. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lenalidomid ili u kontrolnu skupinu. Liječenje prema izboru liječnika ispitivača izabrano je prije randomizacije, a sastojalo se od monoterapije klorambucila, citarabina, rituksimaba, fludarabina ili gemcitabina.

Lenalidomid je primjenjivan peroralno 25 mg jednom dnevno prvih 21 dana (D1 do D21) u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, sve do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici s umjerenom bubrežnom insuficijencijom trebali su primati nižu početnu dozu lenalidomida od 10 mg dnevno po istom rasporedu.

Demografski podaci na početku ispitivanja bili su usporedivi u skupini koja je primala lenalidomid i kontrolnoj skupini. Obje populacije bolesnika imale su medijan dobi od 68,5 godina s usporedivim omjerom muškaraca i žena. Funkcionalni status ECOG bio je sličan u obje skupine, kao i broj prijašnjih terapija.

Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju MCL-002 bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

Rezultate djelotvornosti za populaciju predviđenu za liječenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT) procijenilo je nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC), a prikazani su u tablici 13 ispod.

Tablica 13. Sažeti prikaz rezultata djelotvornosti – ispitivanje MCL-002, populacija predviđena za liječenje

	Skupina liječena lenalidomidom N = 170	Kontrolna skupina N = 84
PFS		
PFS, medijan^a [95 % CI]^b (tjedni)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvencijski HR [95 % CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvencijski log-rang test, p-vrijednost ^c	0,004	
Odgovor^a, n (%)		
Potpuni odgovor (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Djelomični odgovor (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilna bolest (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresivna bolest (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nije provedeno/nedostaje	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-vrijednost ^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-vrijednost ^c	0,043	
Trajanje odgovora, medijan^a [95 % CI] (tjedni)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Ukupno preživljenje		
HR [95 % CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rang test, p-vrijednost	0,520	

CI = interval pouzdanosti; CRR = stopa potpunog odgovora (engl. *complete response rate*); CR = potpuni odgovor; CRu = nepotvrđeni potpuni odgovor (engl. *complete response unconfirmed*); DMC = Povjerenstvo za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*); ITT = predviđeni za liječenje; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; MIPI = međunarodni prognostički indeks za limfom plaštenih stanica; NP = nije primjenjivo; ORR = stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*); PD = progresivna bolest; PFS = preživljenje

bez progresije bolesti; PR = djelomični odgovor; SCT = transplantacija matičnih stanica (engl. *stem cell transplantation*); SD = stabilna bolest; SE = standardna pogreška.

^a Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

^b Raspon je izračunat kao 95 % CI oko medijana vremena preživljenja.

^c Srednja vrijednost i medijan su univarijantne statističke mjere bez prilagodbe za cenzuru.

^d Stratifikacijske varijable uključivale su vrijeme od postavljanja dijagnoze do prve doze (< 3 godine i ≥ 3 godine), vrijeme od zadnje prethodne sistemske terapije protiv limfoma do prve doze (< 6 mjeseci i ≥ 6 mjeseci), prethodna transplantacija matičnih stanica (da ili ne) i MIPI na početku ispitivanja (nizak, srednji i visoki rizik).

^e Sekvencijski test temeljio se na statističkoj ponderiranoj srednjoj vrijednosti log-rang testa koristeći nestratificirani log-rang test za povećanje veličine uzorka i nestratificirani log-rang test primarne analize. Ponderiranje se temeljilo na događajima opaženim do trenutka održavanja trećeg sastanka Povjerenstva za praćenje podataka (DMC) te na razlici između opaženih i očekivanih događaja u vrijeme primarne analize. Prikazani su povezani sekvencijski omjer hazarda i pripadajući 95 % CI.

U ispitivanju MCL-002, u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja smrti unutar 20 tjedana u skupini koja je primala lenalidomid; 22/170 (13 %) naspram 6/84 (7 %) u kontrolnoj skupini. U bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom te brojke iznosile su 16/81 (20 %) i 2/28 (7 %) (vidjeti dio 4.4).

Folikularni limfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Djelotvornost i sigurnost primjene lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom, naspram kombinacije rituksimab plus placebo, procijenjene su u bolesnika s relapsnim/refraktornim iNHL-om uključujući folikularni limfom, u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju faze III (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Ukupno 358 bolesnika u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim limfomom marginalne zone ili folikularnim limfomom 1., 2. ili 3.a stupnja (CD20+ na temelju protočne citometrije ili histokemijske procjene) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa bilo je randomizirano u omjeru 1:1. Ispitanici su prethodno primili najmanje jednu sistemsku kemoterapiju, imunoterapiju ili kemoimunoterapiju.

Lenalidomid je primjenjivan peroralno u dozi od 20 mg jednom dnevno tijekom prvih 21 dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, tijekom 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab u dozi od 375 mg/m² primjenjivan je svakog tjedna u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) te 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Svi izračuni doza rituksimaba temeljili su se na tjelesnoj površini bolesnika i tadašnjoj težini bolesnika.

Obje liječene skupine imale su slične početne demografske podatke i s bolešću povezane karakteristike.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti djelotvornost kombinacije lenalidomida i rituksimaba s kombinacijom rituksimab plus placebo u ispitanika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom 1., 2. ili 3.a stupnja ili limfomom marginalne zone. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na PFS-u kao primarnoj mjeri ishoda, prema procjeni IRC-a na temelju kriterija Međunarodne radne skupine (IWG) iz 2007. godine, ali bez tomografije emisijom pozitrona (engl. *positron emission tomography*, PET).

Sekundarni ciljevi ispitivanja bili su usporediti sigurnost primjene lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom naspram rituksimaba plus placebo. Daljnji sekundarni ciljevi bili su usporediti djelotvornost rituksimaba plus lenalidomid naspram rituksimaba plus placebo na temelju ostalih parametara djelotvornosti: stopa ukupnog odgovora (ORR), stopa potpunog odgovora (CR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) prema kriterijima IWG-a iz 2007. godine bez pretrage PET-a i ukupnog preživljenja (OS).

Rezultati za ukupnu populaciju uključujući folikularni limfom i limfom marginalne zone, pokazali su da je uz medijan praćenja od 28,3 mjeseca ispitivanje doseglo PFS kao primarnu mjeru ishoda s omjerom hazarda (HR) (95 %-tni interval pouzdanosti [CI]) od 0,45 (0,33; 0,61) p-vrijednost < 0,0001. Rezultati djelotvornosti u populaciji s folikularnim limfomom prikazani su u tablici 14.

Tablica 14: Sažeti prikaz podataka djelotvornosti za folikularni limfom - ispitivanje CC-5013 NHL-007

	Folikularni limfom (N = 295)	
	Lenalidomid i rituksimab (N = 147)	Placebo i rituksimab (N = 148)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (EMA-ina pravila cenzuriranja)		
Medijan PFS-a ^a (95 % CI) (mjeseci)	39,4 (25,1; NP)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-vrijednost	< 0,0001 ^c	
Objektivni odgovor^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Potpuni odgovor^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trajanje odgovora^d (medijan) (mjeseci) 95 % CI^a	36,6 (24,9; NP)	15,5 (11,2; 25,0)
Ukupno preživljenje^{d,e} (OS)		
stopa OS-a u 5. godini, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Praćenje		
	Folikularni limfom (N = 295)	
	Lenalidomid i rituksimab (N = 147)	Placebo i rituksimab (N = 148)
Medijan trajanja praćenja (min, maks) (mjeseci)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Procjena medijana na temelju Kaplan-Meierove analize.

^b Omjer hazarda i njegov interval pouzdanosti procijenjeni su na temelju nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda.

^c p-vrijednost na temelju log-rang testa

^d Za sekundarne i eksploratorne mjere ishoda nisu kontrolirane α -vrijednosti.

^e Pri medijanu praćenja od 66,14 mjeseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u skupini R² i 38 u kontrolnoj skupini.

^f Točan interval pouzdanosti za binomnu distribuciju.

Folikularni limfom u bolesnika refraktornih na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Ukupno 232 ispitanika u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim folikularnim limfomom (1., 2., 3.a stupnja ili limfomom marginalne zone) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa, uključeno je u razdoblje početnog liječenja od 12 ciklusa lenalidomida plus rituksimab. Ispitanici koji su do kraja razdoblja indukcijske terapije postigli CR/Cru, PR ili SD bili su randomizirani za uključivanje u razdoblje terapije održavanja. Svi uključeni ispitanici morali su prethodno biti liječeni najmanje jednom sistemskom terapijom protiv limfoma. Za razliku od ispitivanja NHL-007, ispitivanje NHL-008 uključilo je bolesnike koji su bili refraktorni na rituksimab (bez odgovora ili relaps unutar 6 mjeseci terapije rituksimabom ili one koji su bili dvostruko refraktorni na rituksimab i kemoterapiju).

Tijekom indukcijskog razdoblja, ispitanici su primali 20 mg lenalidomida od 1. do 21. dana u ponavljanim 28-dnevnim ciklusima do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka na sudjelovanje ili progresije bolesti. Dozu rituksimaba od 375 mg/m² ispitanici su primali svaki tjedan u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) i 1. dana svakog drugog 28-dnevnog ciklusa (u 3., 5., 7., 9. i 11. ciklusu) do 12 ciklusa terapije. Svi izračuni doza rituksimaba temeljili su se na tjelesnoj površini bolesnika i stvarnoj težini bolesnika.

Prikazani podaci temelje se na interim analizi usmjerenoj na razdoblje indukcijskog liječenja jedne skupine. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na stopi ukupnog odgovora (ORR), pri čemu je primarna mjera ishoda bila najbolji postignuti odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor Međunarodne radne skupine iz 1999. godine (engl. *International Working Group Response Criteria*, IWGRC). Sekundarni cilj bio je procijeniti druge parametre djelotvornosti kao što je trajanje odgovora (DoR).

Tablica 15: Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti (razdoblje indukcijskog liječenja), ispitivanje CC-5013-NHL-008

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

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

^a U ovom ispitivanju, populacija za primarnu analizu bila je populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost indukcijskog liječenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).

^b Trajanje odgovora definirano je kao vrijeme (mjeseci) od početnog odgovora (najmanje djelomični odgovor (PR)) do dokumentirane progresije bolesti ili smrti, što god je nastupilo prvo.

^c Statistički podaci dobiveni su na temelju Kaplan-Meierove metode; 95 % CI temelji se na Greenwoodovoj formuli.

Napomena: Analiza je provedena samo za bolesnike koji su postigli djelomični (PR) ili bolji odgovor nakon datuma primjene prve doze indukcijske terapije i prije bilo kakvog liječenja u razdoblju održavanja te bilo kakve naknadne terapije protiv limfoma u razdoblju indukcijskog liječenja. Postotak se temelji na ukupnom broju ispitanika s odgovorom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži lenalidomidu svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lenalidomid ima asimetrični ugljikov atom i stoga može postojati u optički aktivnim oblicima S(-) i R(+). Lenalidomid se proizvodi kao racemična smjesa. Lenalidomid je općenito topljiviji u organskim otapalima, ali iskazuje najveću topljivost u puferu HCl-a od 0,1 N.

Apsorpcija

Lenalidomid se brzo apsorbira nakon oralne primjene u zdravih dobrovoljaca natašte, s maksimalnim koncentracijama u plazmi između 0,5 i 2 sata nakon doziranja. U bolesnika, kao i u zdravih dobrovoljaca, maksimalna koncentracija (C_{max}) i površina ispod krivulje za koncentraciju u vremenu (AUC) povećavaju se proporcionalno s porastom doze. Višestruke doze ne dovode do značajne akumulacije lijeka. U plazmi, relativne izloženosti S- i R- enantiomera lenalidomida iznose približno 56 % odnosno 44 %.

Istodobna primjena punomasnih i visokokaloričnih obroka u zdravih dobrovoljaca smanjuje opseg apsorpcije što rezultira približno 20 %-tnim smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) i 50 %-tnim smanjenjem C_{max} u plazmi. No, u glavnim ispitivanjima multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma u svrhu registracije lijeka u kojima su utvrđene djelotvornost i sigurnost za lenalidomid, lijek je primjenjivan bez obzira na unos hrane. Stoga se lenalidomid može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da je oralna apsorpcija lenalidomida u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i onih s limfomom plaštenih stanica slične brzine.

Distribucija

In vitro vezanje (^{14}C)-lenalidomida na proteine plazme bilo je nisko, sa srednjim vezivanjem na proteine plazme od 23 % u bolesnika s multiplim mijelomom te 29 % u zdravih dobrovoljaca.

Lenalidomid je prisutan u ljudskoj spermi (< 0,01 % doze) nakon primjene 25 mg/dan, a lijek se ne može otkriti u spermi zdravih ispitanika 3 dana nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.4).

Biotransformacija i eliminacija

Rezultati *in vitro* ispitivanja ljudskog metabolizma pokazuju da se lenalidomid ne metabolizira enzimima citokroma P450, što upućuje na to da nije vjerojatno da će primjena lenalidomida s lijekovima koji inhibiraju enzime citokroma P450 rezultirati metaboličkim interakcijama lijekova u ljudi. *In vitro* ispitivanja pokazuju da lenalidomid nema inhibitorni učinak na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Stoga nije vjerojatno da će lenalidomid, kada se primijeni istodobno sa supstratima tih enzima, prouzročiti bilo kakve klinički značajne interakcije lijekova.

In vitro ispitivanja pokazuju da lenalidomid nije supstrat humanog proteina rezistencije raka dojke (BCRP, od engl. *breast cancer resistance protein*), transportera proteina rezistencije na više lijekova (MRP, od engl. *multidrug resistance protein*) MRP1, MRP2 ili MRP3, transportera organskog aniona (OAT, od engl. *organic anion transporter*) OAT1 i OAT3, polipeptidnog transportera organskog aniona 1B1 (OATP1B1, od engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*), transportera organskog kationa (OCT, od engl. *organic cation transporter*) OCT1 i OCT2, proteina za izbacivanje više lijekova i toksina (MATE, od engl. *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 i novih transportera organskog kationa (OCTN, od engl. *organic cation transporters novel*) OCTN1 i OCTN2.

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

Većina lenalidomida eliminira se putem mokraće. Doprinos izlučivanja bubrezima ukupnom klirensu u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega bio je 90 %, a 4 % lenalidomida eliminiralo se stolicom.

Lenalidomid se slabo metabolizira jer se 82 % doze izlučuje nepromijenjeno mokraćom. Hidroksi-lenalidomid i N-acetil-lenalidomid predstavljaju 4,59 %, odnosno 1,83 % izlučene doze. Bubrežni klirens lenalidomida premašuje stopu glomerularne filtracije te se stoga barem do neke mjere izlučuje u aktivnom obliku.

Pri dozama od 5 do 25 mg/dan, poluvijek u plazmi iznosi približno 3 sata u zdravih dobrovoljaca i kreće se u rasponu od 3 do 5 sati u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima ili limfomom plaštenih stanica.

Starije osobe

Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi procijenila farmakokinetiku lenalidomida posebice u starijih osoba. Analize populacijske farmakokinetike uključile su bolesnike s rasponom dobi od 39 do 85 godina i ukazuju da dob ne utječe na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, treba voditi računa o odabiru doze te je razborito nadzirati funkciju bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida ispitana je u ispitanika s funkcijom bubrega oštećenom zbog stanja koja nisu bila zloćudne naravi. U tom ispitivanju, funkcija bubrega klasificirana je na dva načina: prema klirensu kreatinina u mokraći mjenom tijekom 24 sata, i klirensu kreatinina procijenjenom Cockcroft-Gaultovom formulom. Rezultati pokazuju da se ukupni klirens lenalidomida smanjuje proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije ($< 50 \text{ mL/min}$), što rezultira porastom u AUC-u. U usporedbi sa skupinom sastavljenom od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i onih s blago oštećenom funkcijom bubrega, vrijednost AUC-a povećala se približno 2,5 puta u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega, približno 4 puta u onih s teško oštećenom funkcijom bubrega i približno 5 puta u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti. Poluvijek lenalidomida povećao se od približno 3,5 sata u ispitanika s klirensom kreatinina $> 50 \text{ mL/min}$ na više od 9 sati u ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega $< 50 \text{ mL/min}$. Međutim, oštećenje funkcije bubrega nije promijenilo oralnu apsorpciju lenalidomida. Vrijednost C_{\max} bila je slična između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Približno 30 % lijeka u tijelu uklonjeno je tijekom jednog postupka dijalize u trajanju od 4 sata. Preporučene prilagodbe doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega opisane su u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije jetre

Analize populacijske farmakokinetike uključile su bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre ($N = 16$, ukupni bilirubin > 1 do $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ili $\text{AST} > \text{GGN}$) i ukazuju da blago oštećenje funkcije jetre ne utječe na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Nema dostupnih podataka za bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Drugi intrinzični čimbenici

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da tjelesna težina (33 - 135 kg), spol, rasa i vrsta hematološke zloćudne bolesti (multipli mijelom, mijelodisplastični sindrom ili limfom plaštenih stanica) nemaju klinički značajan učinak na klirens lenalidomida u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje embriofetalnog razvoja provedeno je na majmunima koji su primili lenalidomid u dozama od 0,5 do 4 mg/kg/dan. Nalazi iz ispitivanja upućuju na to da je lenalidomid prouzročio vanjske malformacije, uključujući neprohodni anus i malformacije na gornjim i donjim ekstremitetima (savijeni, skraćeni, malformirani, malrotirani i/ili odsutni dijelove ekstremiteta, oligo i/ili polidaktilija) u potomaka ženki majmuna koje su primale djelatnu tvar tijekom gravidnosti.

U pojedinim fetusa uočeni su također i različiti učinci na unutarnje organe (promjena boje, crvena žarišta na različitim organima, mala bezbojna masa iznad atrioventrikularnog zaliska, mali žučni mjehur, malformirana dijafragma).

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon peroralne primjene bile su > 2000 mg/kg/dan u glodavaca. Ponovljena peroralna primjena doza od 75, 150 i 300 mg/kg/dan u štakora u trajanju do 26 tjedana dovela je do reverzibilnog porasta mineralizacije pijelona bubrega povezanog s liječenjem u sve tri doze, a ta je pojava bila najviše zapažena u ženki. Smatra se da je razina neuočljivog štetnog učinka (engl. *no observable adverse effect level* (NOAEL)) manja od 75 mg/kg/dan te je približno 25 puta veća od dnevne doze izloženosti u ljudi na temelju AUC izloženosti. Ponovljena peroralna primjena doza od 4 i 6 mg/kg/dan kod majmuna u trajanju do 20 tjedana dovela je do smrtnosti i značajne toksičnosti (znatan gubitak na težini, smanjeni broj eritrocita i leukocita te trombocita, krvarenje u više organa, upala probavnog sustava, atrofija limfoidnog tkiva i koštane srži). Ponavljane doze od 1 i 2 mg/kg/dan peroralno primjenjivane na majmunima u trajanju do 1 godine dovele su do reverzibilnih promjena u celularnosti koštane srži, blagog pada u omjeru mijeloidnih i eritroidnih stanica i atrofije timusa. Blaga supresija broja leukocita opažena je pri dozama od 1 mg/kg/dan koje odgovaraju približno istoj dozi za ljude temeljem usporedbi vrijednosti AUC-a.

Ispitivanja mutagenosti *in vitro* (bakterijske mutacije, testovi na ljudskim limfocitima, limfomima miševa i stanicama embrija sirijskog hrčka) i *in vivo* (na mikrojezgri stanica štakora) nisu otkrila učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s lenalidomidom.

Ispitivanja razvojne toksičnosti prethodno su provedena na kunićima. U ovim ispitivanjima kunići su primili 3, 10 i 20 mg/kg/dan peroralno. Odsutnost srednjeg režnja pluća ovisna o dozi primijećena je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan, a poremećaj lokacije bubrega pri dozi od 20 mg/kg/dan. Iako je to primijećeno pri maternalno toksičnim dozama, moglo bi se pripisati izravnom učinku. Promjene u mekom tkivu i kosturu fetusa također su primijećene pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
koloidni bezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule

želatina
željezov oksid, crni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Lenalidomid Accord 5 mg i Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule

želatina
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)

Lenalidomid Accord 10 mg i Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule

želatina
indigo karmin (E132)
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule

želatina
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol (E1520)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
kalijev hidroksid
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lenalidomid Accord tvrde kapsule su dostupne u perforiranom blisteru od OPA AL/PVC/aluminijske folije s jediničnim dozama.

Veličina pakiranja od 7x1 ili 21x1 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti. Ako prašak lenalidomida dođe u kontakt s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako lenalidomid dođe u kontakt sa sluznicama, treba ih temeljito isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu.

Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti, i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je vratiti ljekarniku radi sigurnog zbrinjavanja sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/001
EU/1/18/1316/002

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/003
EU/1/18/1316/004

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/005
EU/1/18/1316/012

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/006
EU/1/18/1316/007

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/008
EU/1/18/1316/009

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/010
EU/1/18/1316/013

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

EU/1/18/1316/011
EU/1/18/1316/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola
PLA 3000,
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-evaza ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove,
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

1. Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinsti programa kontroliranog pristupa lijeku s nacionalnim nadležnim tijelima te provoditi taj program na nacionalnoj razini kako bi osigurao da će:

- prije stavljanja lijeka u promet svi liječnici koji namjeravaju propisivati Lenalidomid Accord i svi ljekarnici koji bi mogli izdavati Lenalidomid Accord primiti pismo zdravstvenim radnicima kako je to opisano u nastavku

- prije propisivanja (i prije izdavanja, gdje je to prikladno, sukladno dogovoru s nacionalnim nadležnim tijelom) svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati (i izdavati) Lenalidomid Accord dobiti edukacijski materijal za zdravstvene radnike koji sadrži sljedeće:
 - edukacijsku brošuru za zdravstvene radnike
 - edukacijske brošure za bolesnike
 - kartice za bolesnike
 - obrasce potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima
 - informaciju o tome gdje se može naći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka.
2. Nositelj odobrenja će provoditi program prevencije trudnoće u svakoj državi članici. Pojednostiti programa prevencije trudnoće treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici i uspostaviti ga prije stavljanja lijeka u promet.
 3. Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice konačni tekst pisma zdravstvenim radnicima i sadržaj edukacijskog materijala za zdravstvene radnike prije stavljanja lijeka u promet te osigurati da materijali sadrže ključne elemente opisane u nastavku.
 4. Nositelj odobrenja dogovorit će uvođenje programa kontroliranog pristupa lijeku u svakoj državi članici.
 5. Nositelj odobrenja treba dogovoriti sa svakom državom članicom:
 - pojednostiti o provedbi ispitivanja sigurnosti primjene kod mijelodisplastičnih sindroma nakon stavljanja lijeka u promet (MDS PASS)

Glavni elementi koje je potrebno uključiti

Pismo zdravstvenim radnicima (prije stavljanja lijeka u promet)

Pismo zdravstvenim radnicima sastojat će se od dva dijela:

- od osnovnog teksta kao što je dogovoreno s CHMP-om
- od specifičnih nacionalnih zahtjeva dogovorenih s nacionalnim nadležnim tijelom vezano uz:
 - distribuciju lijeka
 - postupke kojima će se osigurati da su poduzete sve odgovarajuće mjere prije izdavanja lijeka Lenalidomid Accord.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće elemente:

Edukacijska brošura za zdravstvene radnike

- osnovna saznanja o lenalidomidu
- maksimalno trajanje propisanog liječenja
 - 4 tjedna za žene u reproduktivnoj dobi
 - 12 tjedana za muškarce i žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti zbog teratogenosti lenalidomida u životinja i očekivanog teratogenog učinka lenalidomida u ljudi
- upute o rukovanju blisterima ili kapsulama lijeka Lenalidomid Accord za zdravstvene radnike i njegovatelje
- obveze zdravstvenih radnika koji namjeravaju propisivati ili izdavati Lenalidomid Accord
 - potreba za pružanjem iscrpnih objašnjenja i savjetovanja bolesniku
 - bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu lijeka Lenalidomid Accord
 - potreba za davanjem odgovarajuće edukacijske brošure, kartice za bolesnike i/ili ekvivalentnih materijala bolesnicima
- sigurnosni savjeti koji vrijede za sve bolesnike
 - opis rizika od pojave druge primarne zloćudne bolesti
 - specifični lokalni zahtjevi za propisivanjem i izdavanjem lenalidomida

- da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord
- opis programa prevencije trudnoće i kategorizacija bolesnika na temelju spola i reproduktivne dobi
 - algoritam za provedbu programa prevencije trudnoće
 - definicija žena u reproduktivnoj dobi i mjera koje liječnik koji propisuje lijek treba poduzeti ako reproduktivni status bolesnice nije jasan
- sigurnosni savjeti za žene u reproduktivnoj dobi
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - opis programa prevencije trudnoće
 - potreba za učinkovitom kontracepcijom (čak i ako žena ima amenoreju) i definicija učinkovite kontracepcije
 - ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima lenalidomid
 - liječnika koji je propisao lenalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
 - režim testiranja na trudnoću
 - savjeti o prikladnim testovima
 - prije početka liječenja
 - tijekom liječenja na temelju metode kontracepcije
 - nakon završetka liječenja
 - potreba za prekidom uzimanja lijeka Lenalidomid Accord odmah nakon sumnje na trudnoću
 - potreba da odmah obavijesti svog liječnika čim se pojavi sumnja na trudnoću
- sigurnosni savjeti za muškarce
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi i ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako se partner podvrgnuo vazektomiji)
 - tijekom liječenja lijekom Lenalidomid Accord
 - još najmanje 7 dana nakon zadnje doze
 - da bolesnik ne smije darivati sjeme ili spermiju tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord
 - ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima Lenalidomid Accord ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Lenalidomid Accord, odmah treba obavijestiti svog liječnika
- zahtjevi u slučaju trudnoće
 - upute da bolesnica prestane uzimati Lenalidomid Accord čim se pojavi sumnja na trudnoću
 - potreba da se bolesnica uputi na pregled i savjetovanje liječniku specijaliziranom ili iskusnom u zbrinjavanju i dijagnosticiranju teratogenih učinaka radi procjene i savjetovanja
 - lokalni kontakt podaci za prijavljivanje svake sumnje na trudnoću čim se sumnja pojavi
- lokalni kontakt podaci za prijavljivanje nuspojava
- pojednosti o ispitivanju sigurnosti primjene kod mijelodisplastičnih sindroma nakon stavljanja lijeka u promet (MDS PASS) pri čemu se ističe da zdravstveni radnici moraju uključiti bolesnike s mijelodisplastičnim sindromima u ispitivanje PASS prije propisivanja lijeka Lenalidomid Accord.

Edukacijske brošure za bolesnike

Edukacijske brošure za bolesnike dijele se u 3 vrste:

- brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi i njihove partnere

- brošura za bolesnice koje nisu u reproduktivnoj dobi
- brošura za muške bolesnike

Sve edukacijske brošure za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće informacije:

- da je lenalidomid teratogen za životinje te se očekuje da će biti teratogen i za ljude
- opis kartice za bolesnika i zašto je ona potrebna
- smjernice za rukovanje lijekom Lenalidomid Accord za bolesnike, njegovatelje i članove obitelji
- nacionalne i druge primjenjive specifične dogovore za izdavanje lijeka Lenalidomid Accord
- da bolesnik ne smije davati Lenalidomid Accord nijednoj drugoj osobi
- da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući prijevremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord
- da bolesnik mora obavijestiti svog liječnika o svim štetnim događajima
- da na kraju liječenja treba sve neupotrijebljene kapsule vratiti ljekarniku
- da se provodi ispitivanje radi prikupljanja podataka o sigurnosti primjene lijeka te nadzora njegove odgovarajuće primjene te da bolesnici s mijelodisplastičnim sindromima moraju biti uključeni u ispitivanje prije nego što započnu liječenje lijekom Lenalidomid Accord

U odgovarajućoj brošuri treba navesti i sljedeće informacije:

Brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi

- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- opis programa prevencije trudnoće
- potreba za učinkovitom kontracepcijom i definicija učinkovite kontracepcije
- ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima lenalidomid
 - liječnika koji je propisao lenalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
- režim testiranja na trudnoću
 - prije početka liječenja
 - tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) najmanje svaka 4 tjedna osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda
 - nakon završetka liječenja
- potreba za prekidom uzimanja lijeka Lenalidomid Accord čim se pojavi sumnja na trudnoću
- potreba da se odmah obrate svom liječniku čim se pojavi sumnja na trudnoću

Brošura za muške bolesnike

- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi i ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako se partner podvrgnuo vazektomiji)
 - tijekom liječenja lijekom Lenalidomid Accord (uključujući privremene prekide liječenja)
 - još najmanje tjedan dana nakon zadnje doze
- da odmah obavijesti liječnika ako njegova partnerica zatrudni
- da ne smije darivati sjeme ili spermiju tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord.

Kartica za bolesnika ili ekvivalentni materijali

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće elemente:

- potvrdu da je provedeno odgovarajuće individualno savjetovanje
- dokumentiranu potvrdu o statusu reproduktivnog potencijala
- kvadratić za označavanje (ili sl.) kojim liječnik potvrđuje da bolesnica koristi učinkovitu kontracepciju (ako je žena u reproduktivnoj dobi)
- datume i rezultate testova na trudnoću.

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima dijele se u 3 vrste:

- za žene u reproduktivnoj dobi
- za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- za muške bolesnike

Svi obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima moraju sadržavati sljedeće informacije:

- upozorenje o teratogenom riziku lijeka
- potvrdu da su bolesnici imali odgovarajuće savjetovanje prije početka liječenja
- potvrdu da bolesnici razumiju rizik primjene lenalidomida i mjere programa prevencije trudnoće
- datum savjetovanja
- podatke o bolesniku, potpis i datum
- ime i prezime liječnika koji je propisao lijek, potpis i datum
- cilj ovog dokumenta, tj. kako je navedeno u programu prevencije trudnoće: „Cilj obrasca potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima je zaštititi bolesnike i moguće fetuse osiguravajući da su bolesnici u potpunosti obaviješteni i razumiju rizik od teratogenosti i drugih nuspojava povezanih s primjenom lenalidomida. To nije ugovor i nikoga ne oslobađa njegovih/njezinih odgovornosti u pogledu sigurne primjene lijeka i sprječavanja izlaganja fetusa.”

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za žene u reproduktivnoj dobi moraju sadržavati i sljedeće informacije:

- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
 - potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - da ako je trudna ili planira trudnoću, ne smije uzimati lenalidomid
 - da razumije potrebu da tijekom trudnoće izbjegava uzimanje lenalidomida i da provodi učinkovite mjere kontracepcije bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom čitavog trajanja liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja
 - ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
 - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima Lenalidomid Accord
 - liječnika koji je propisao Lenalidomid Accord da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
 - potrebi za provođenjem testova na trudnoću, i to prije liječenja, barem svaka 4 tjedna tijekom liječenja i poslije liječenja
 - potrebi za prekidom uzimanja lijeka Lenalidomid Accord čim se pojavi sumnja na trudnoću
 - potrebi da se obrati liječniku čim se pojavi sumnja na trudnoću
 - da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
 - da ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi moraju sadržavati i sljedeće informacije:

- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
 - da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
 - da ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Accord
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za muške bolesnike moraju sadržavati i sljedeće informacije:

- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
 - potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti

- da je lenalidomid nađen u sjemenu i potrebi za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili je u reproduktivnoj dobi, a ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako je muškarac podvrgnut vazektomiji)
 - ako njegova partnerica zatrudni, bolesnik treba odmah obavijestiti svog liječnika i uvijek upotrebljavati prezervative
 - da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
 - da ne smije darivati krv ili sjeme tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka uzimanja lijeka Lenalidomid Accord.
 - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje će uključiti bolesnike s mijelodisplastičnim sindromima (MDS) liječene lenalidomidom kako bi se prikupili podaci o sigurnosti primjene lenalidomida u bolesnika s MDS i nadzirala upotreba lijeka izvan odobrenih indikacija (CC-5013-MDS-012).	Ažuriranja sigurnosti u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR). Završno izvješće rezultata ispitivanja: • CC-5013-MDS-012, Q2 2024.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje će uključiti bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom (NDMM) koji nisu prikladni za transplantaciju i liječe se lenalidomidom, kako bi se prikupili podaci o sigurnosti primjene lenalidomida u bolesnika s NDMM	Ažuriranja sigurnosti u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR). Završno izvješće rezultata ispitivanja: Q1 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja.
Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/001 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/002 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/003 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/004 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 7,5 mg lenalidomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/012 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/005 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Seriya:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/006 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/007 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/008 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/009 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 20 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
7x1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/013 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/010 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula
7x 1 tvrda kapsula
21x1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Rizik od teških urođenih mana. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za lenalidomid.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1316/014 7x1 tvrda kapsula
EU/1/18/1316/011 21x1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Accord 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule

lenalidomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- **Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.**
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lenalidomid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lenalidomid Accord
3. Kako uzimati Lenalidomid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lenalidomid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lenalidomid Accord i za što se koristi

Što je Lenalidomid Accord

Lenalidomid Accord sadrži djelatnu tvar zvanu „lenalidomid“. Ovaj lijek pripada skupini lijekova koji utječu na način rada Vašeg imunološkog sustava.

Za što se koristi Lenalidomid Accord

Lenalidomid Accord se primjenjuje u odraslih za liječenje:

- multiplog mijeloma
- mijelodisplastičnih sindroma
- limfoma plaštenih stanica
- folikularnog limfoma.

Multipli mijelom

Multipli mijelom je vrsta raka koja pogađa određene vrste bijelih krvnih stanica, zvane plazma stanice. Te se stanice nakupljaju u koštanoj srži i dijele, ponašajući se nekontrolirano. To može oštetiti kosti i bubrege.

Multipli mijelom se najčešće ne može izliječiti. Međutim, znakovi i simptomi bolesti mogu se uvelike smanjiti ili povući na neko vrijeme. To se naziva 'odgovor'.

Novodijagnosticirani multipli mijelom – u bolesnika u kojih je provedena transplantacija koštane srži
Lenalidomid Accord se primjenjuje samostalno kao terapija održavanja nakon odgovarajućeg oporavka poslije transplantacije koštane srži.

Novodijagnosticirani multipli mijelom – u bolesnika u kojih nije moguća transplantacija koštane srži
Lenalidomid Accord se uzima s drugim lijekovima. Među njima mogu biti:

- kemoterapijski lijek pod nazivom „bortezomib“
- protuupalni lijek pod nazivom „deksametazon“
- kemoterapijski lijek pod nazivom „melfalan“
- imunosupresivni lijek pod nazivom „prednizon.

Ove druge lijekove primiti ćete na početku liječenja, a zatim ćete nastaviti uzimati samo lenalidomid.

Ako ste u dobi od 75 godina ili stariji, ili imate umjerene do teške tegobe s bubrežima – liječnik će to pažljivo provjeriti prije nego što započnete liječenje.

Multipli mijelom – u bolesnika koji su prethodno liječeni

Lenalidomid Accord se uzima zajedno s protuupalnim lijekom pod nazivom ‘deksametazon’

Lenalidomid može zaustaviti pogoršanje znakova i simptoma multiplog mijeloma. Pokazalo se također da je odgodio povratak multiplog mijeloma nakon liječenja.

Mijelodisplastični sindromi

Mijelodisplastični sindromi predstavljaju skup različitih bolesti krvi i koštane srži. Krvne stanice postaju abnormalne i ne funkcioniraju pravilno. Bolesnici mogu primijetiti različite znakove i simptome tih bolesti, uključujući mali broj crvenih krvnih stanica (anemija), potrebu za transfuzijom krvi, te imati rizik od infekcije.

Lenalidomid Accord se koristi za liječenje odraslih bolesnika kojima je dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom, ali samo ako su ispunjeni ovi uvjeti:

- Potrebne su Vam redovite transfuzije krvi kako biste liječili nisku razinu crvenih krvnih stanica („anemija ovisna o transfuziji“).
- Imate neprirodno mali broj stanica u koštanoj srži što se naziva „izolirana citogenetska abnormalnost s delecijom 5q“. To znači da Vaše tijelo ne stvara dovoljno zdravih krvnih stanica.
- Drugi oblici terapija, kojima ste prije liječeni, za Vas nisu prikladni ili ne djeluju dovoljno dobro.

Lenalidomid Accord može povećati broj zdravih crvenih krvnih stanica koje tijelo stvara tako da smanjuje broj abnormalnih stanica:

- To može smanjiti broj potrebnih transfuzija krvi. Moguće je da Vam transfuzije više neće biti potrebne.

Limfom plaštenih stanica

Limfom plaštenih stanica je rak dijela imunološkog sustava (limfnog tkiva). Zahvaća vrstu bijelih krvnih stanica pod nazivom B-limfociti ili B-stanice. Limfom plaštenih stanica je bolest u kojoj B-stanice nekontrolirano rastu i nakupljaju se u limfnom tkivu, koštanoj srži ili krvi.

Lenalidomid Accord se primjenjuje sam za liječenje odraslih bolesnika koji su prethodno liječeni drugim lijekovima.

Folikularni limfom

Folikularni limfom vrsta je spororastućeg raka koji zahvaća B-limfocite. To je vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže tijelu u borbi protiv infekcija. U bolesnika s folikularnim limfomom može se nakupiti preveliki broj B-limfocita u krvi, koštanoj srži, limfnim čvorovima i slezeni.

Lenalidomid se zajedno s još jednim lijekom pod nazivom rituksimab, uzima za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom.

Kako Lenalidomid Accord djeluje

Lenalidomid djeluje na imunološki sustav te izravno napada stanice raka. Djeluje na brojne različite načine:

- zaustavljanjem razvoja stanica raka
- zaustavljanjem rasta krvnih žila raka
- poticanjem dijela imunološkog sustava da napada stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lenalidomid Accord

Prije nego što započnete liječenje lijekom Lenalidomid Accord morate pročitati upute o lijeku za svaki lijek koji ćete uzimati u kombinaciji s lijekom Lenalidomid Accord.

Nemojte uzimati Lenalidomid Accord:

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću jer se očekuje da će lenalidomid štetno djelovati na nerođeno dijete (pogledajte dio 2 „Trudnoća, dojenje i kontracepcija – informacije za žene i muškarce“).
- Ako možete zatrudnjeti, osim ako ste poduzeli sve potrebne mjere za sprječavanje trudnoće (pogledajte dio 2 „Trudnoća, dojenje i kontracepcija – informacije za žene i muškarce“). Ako ste u stanju zatrudnjeti, Vaš liječnik će zabilježiti uz svaki recept da su poduzete potrebne mjere te će Vam dati tu potvrdu.
- Ako ste alergični na lenalidomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6. Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se liječniku za savjet.

Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, nemojte uzeti lenalidomid. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lenalidomid:

- ako ste u prošlosti imali krvni ugrušak – za Vas tada postoji povećan rizik od nastanka krvnog ugruška u venama i arterijama tijekom liječenja
- ako imate bilo kakve znakove infekcije kao što je kašalj ili vrućica
- ako imate ili ste ikada prije imali virusnu infekciju, posebice infekciju hepatitisa B, varicelu/zoster, HIV. Ako niste sigurni, obratite se liječniku. Liječenje lenalidomidom može prouzročiti ponovnu aktivaciju virusa u bolesnika koji ga nose. Ovo rezultira ponovnom pojavom infekcije. Liječnik bi trebao provjeriti jeste li ikada imali infekciju hepatitisa B.
- ako imate tegobe s bubrežima – liječnik Vam tada može prilagoditi dozu lenalidomida
- ako ste imali srčani udar, ako ste ikad imali krvni ugrušak ili ako pušite, imate povišeni krvni tlak ili visoke razine kolesterola
- ako ste imali alergijsku reakciju dok ste uzimali talidomid (još jedan lijek koji se koristi za liječenje multiplog mijeloma), poput osipa, svrbeža, oticanja, omaglice ili poteškoća u disanju.
- ako ste u prošlosti imali kombinaciju bilo kojih od sljedećih simptoma: prošireni osip, crvenilo kože, visoku temperaturu, simptome nalik gripi, povišene jetrene enzime, poremećaje krvi (eozinofilija), povećane limfne čvorove – to su znakovi teške kožne reakcije koja se naziva reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. kratica DRESS) ili sindrom preosjetljivosti na lijek (pogledajte također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, obavijestite liječnika prije početka liječenja.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vam se u bilo kojem trenutku tijekom ili nakon liječenja:

- javi zamagljen vid, gubitak vida ili dvoslike, otežan govor, slabost u ruci ili nozi, promjena u načinu hoda ili problemi s ravnotežom, neprolazna utrnulost, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. To mogu biti simptomi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog moždanog poremećaja koji se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ako ste ove simptome imali prije početka liječenja lenalidomidom, obavijestite liječnika ako dođe do promjene simptoma.
- osjetite nedostatak zraka, umor, omaglicu, bol u prsnoj koži, ubrzane otkucaje srca ili oticanje nogu ili gležnjeva. To mogu biti simptomi ozbiljnog stanja koje se naziva plućna hipertenzija (vidjeti dio 4).

Testovi i pretrage

Prije i tijekom liječenja lenalidomidom podvrgavat ćete se redovitim pretragama krvi. To je potrebno zato što Lenalidomid Accord može prouzročiti pad broja krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije (leukociti) i pomažu u zgrušavanju krvi (trombociti). Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:

- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana liječenja
- zatim najmanje svaki mjesec nakon toga.

Možda će Vam se obaviti procjena znakova srčano-plućnih smetnji prije i tijekom liječenja lenalidomidom.

Za bolesnike s mijelodisplastičnim sindromom koji uzimaju lenalidomid

Ako imate mijelodisplastični sindrom, možete imati veću vjerojatnost da će ta bolest prijeći u uznapredovaliji oblik pod nazivom akutna mijeloična leukemija. Još se ne zna kako Lenalidomid Accord utječe na vjerojatnost da obolite od akutne mijeloične leukemije. Stoga će Vam liječnik možda provoditi pretrage kako bi provjeravao znakove koji mogu bolje pokazati kolika je vjerojatnost da za vrijeme liječenja Lenalidomid Accordom razvijete akutnu mijeloičnu leukemiju.

Za bolesnike s limfomom plaštenih stanica koji uzimaju lenalidomid

Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:

- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana (2 ciklusa) liječenja
- zatim svaka 2 tjedna u 3. i 4. ciklusu (pogledajte dio 3 „Ciklus liječenja“ za više informacija)
- zatim na početku svakog ciklusa i
- najmanje svaki mjesec.

Za bolesnike s folikularnim limfomom koji uzimaju lenalidomid

Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:

- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 3 tjedna (1 ciklus) liječenja
- zatim svaka 2 tjedna u 2. i 4. ciklusu (pogledajte dio 3 „Ciklus liječenja“ za više informacija)
- zatim na početku svakog ciklusa i
- najmanje svaki mjesec.

Liječnik može provjeriti imate li veliku ukupnu količinu tumora u tijelu, uključujući koštanu srž. To može dovesti do stanja u kojem se tumori razgrađuju i prouzročiti pojavu neuobičajenih razina kemijskih tvari u krvi, što može dovesti do zatajenja bubrega (to se stanje naziva 'sindrom lize tumora').

Liječnik će možda provjeriti imate li promjena na koži kao što su crvene mrlje ili osip.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu lenalidomida ili prekinuti liječenje na temelju rezultata krvnih pretraga i Vašeg općeg stanja. Ako Vam je dijagnoza postavljena nedavno, liječnik će možda također procijeniti liječenje na temelju Vaše dobi i drugih zdravstvenih stanja koja već imate.

Darivanje krvi

Ne smijete darivati krv tijekom liječenja i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

Lenalidomid se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Stariji i osobe koje imaju tegoba s bubrezima

Ako ste u dobi od 75 godina ili stariji, ili imate umjerene do teške tegobe s bubrezima – liječnik će Vas pažljivo pregledati prije početka liječenja.

Drugi lijekovi i Lenalidomid Accord

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To je potrebno zbog toga što lenalidomid može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Isto tako, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lenalidomida.

Posebice recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- neke lijekove za sprječavanje trudnoće poput oralnih kontraceptiva jer mogu prestati djelovati
- neke lijekove za liječenje srca – poput digoksina
- neke lijekove za razrjeđivanje krvi – poput varfarina

Trudnoća, dojenje i kontracepcija – informacije za žene i muškarce

Trudnoća

Za žene koje uzimaju lenalidomid

- Ne smijete uzimati lenalidomid ako ste trudni jer se očekuje da će naškoditi nerođenom djetetu.
- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate lenalidomid. Stoga, morate primjenjivati djelotvorne metode kontracepcije ako ste žena u plodnoj dobi (pogledajte ispod odjeljak „Kontracepcija“).
- Ako zatrudnite tijekom Vašeg liječenja lenalidomidom, morate prekinuti liječenje i odmah obavijestiti svog liječnika.

Za muškarce koji uzimaju lenalidomid

- Ako Vaša partnerica zatrudni dok Vi uzimate lenalidomid, odmah obavijestite svog liječnika. Preporučuje se da Vaša partnerica potraži medicinski savjet.
- Također, morate primjenjivati djelotvorne metode kontracepcije (pogledajte ispod odjeljak „Kontracepcija“).

Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate lenalidomid jer nije poznato izlučuje li se lenalidomid u majčino mlijeko.

Kontracepcija

Za žene koje uzimaju lenalidomid

Prije početka liječenja pitajte svog liječnika možete li zatrudnjeti, čak i ako mislite da to nije vjerojatno.

Ako možete zatrudnjeti

- podvrgnut ćete se testiranju na trudnoću pod nadzorom liječnika (prije svakog liječenja, svaka 4 tjedna tijekom liječenja i još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja), osim kad je potvrđeno da su jajovodi prekinuti i zatvoreni kako bi se spriječilo da jajašce dospije u maternicu (sterilizacija podvezivanjem jajovoda)

OSIM TOGA

- morate koristiti djelotvornu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja i sve do 4 tjedna nakon završetka liječenja. Liječnik će Vas savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Za muškarce koji uzimaju lenalidomid

Lenalidomid prolazi u ljudsku spermu. Ako je Vaša partnerica trudna ili može zatrudnjeti, a ne upotrebljava djelotvorne metode kontracepcije, morate koristiti prezervative tijekom liječenja i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja, čak i ako ste bili podvrgnuti vazektomiji. Ne smijete darivanja sjeme ili spermu tijekom liječenja i još najmanje 7 dana nakon završetka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako osjećate omaglicu, umor, pospanost, vrtoglavicu ili imate zamagljen vid nakon što ste uzeli lenalidomid.

Lenalidomid Accord sadrži laktozu

Lenalidomid Accord sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovoga lijeka.

3. Kako uzimati Lenalidomid Accord

Lenalidomid Accord Vam moraju dati zdravstveni radnici s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma, mijelodisplastičnih sindroma, limfoma plaštenih stanica ili folikularnog limfoma.

- Kada se lenalidomid koristi za liječenje multiplog mijeloma u bolesnika koji ne mogu imati transplantaciju koštane srži ili su imali druge terapije, uzima se u kombinaciji s drugim lijekovima (pogledajte dio 1 „Za što se koristi lenalidomid”).
- Ako se lenalidomid koristi za liječenje multiplog mijeloma u bolesnika koji su imali transplantaciju koštane srži ili za liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili limfomom plaštenih stanica, uzima se sam.
- Ako se lenalidomid koristi za liječenje folikularnog limfoma, uzima se s još jednim lijekom pod nazivom rituksimab.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako uzimate lenalidomid u kombinaciji s drugim lijekovima, u uputama za te lijekove morate potražiti dodatne informacije o tome kako se koriste i kakvi su im učinci.

Ciklus liječenja

Lenalidomid se uzima u određene dane tijekom 3 tjedna (21 dan).

- Svako razdoblje od 21 dana naziva se „ciklus liječenja”.
- Ovisno koji je dan u tom ciklusu, uzet ćete jedan ili više lijekova. Međutim, na neke dane nećete uzeti nijedan lijek.
- Nakon završetka svakog ciklusa od 21 dana, započet ćete novi „ciklus” od sljedećih 21 dan.

ILI

Lenalidomid se uzima na određene dane tijekom 4 tjedna (28 dana).

- Svako razdoblje od 28 dana naziva se „ciklus liječenja”.
- Ovisno koji je dan u tom ciklusu, uzet ćete jedan ili više lijekova. Međutim, na neke dane nećete uzeti nijedan lijek.
- Nakon završetka svakog ciklusa od 28 dana, započet ćete novi „ciklus” od sljedećih 28 dana.

Koliko lenalidomida uzeti

Prije nego što započnete liječenje, liječnik će Vam reći:

- koliko lenalidomida morate uzeti
- koliko drugih lijekova morate uzeti u kombinaciji s lenalidomidom, ako ih uopće morate uzeti
- na koje dane ciklusa liječenja morate uzeti svaki od tih lijekova.

Kako i kada uzeti lenalidomid

- Kapsule progutajte cijele, po mogućnosti s vodom.
- Nemojte lomiti, otvarati ili žvakati kapsule. Ako prašak iz razlomljene kapsule lenalidomida dođe u dodir s kožom, odmah temeljito isperite kožu vodom i sapunom.
- Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici, njegovatelji i članovi obitelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti, i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati

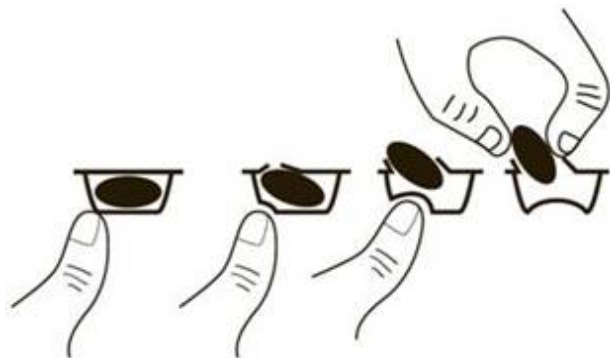
vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama.

- Kapsule se mogu uzeti s hranom ili bez nje.
- Lenalidomid_treba uzimati otprilike u isto vrijeme svakoga dana određenog za uzimanje lijeka.

Uzimanje lijeka

Vađenje kapsule iz blistera:

- da biste je istisnuli kroz foliju pritisnite je samo na jednom kraju
- nemojte kapsulu pritiskati na sredini jer je tako možete slomiti.



Trajanje liječenja lenalidomidom

Lenalidomid se uzima u ciklusima liječenja, a svaki ciklus traje 21 dan ili 28 dana (pogledajte prethodni tekst „Ciklus liječenja“). Trebate nastaviti cikluse liječenja sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako uzmete više lenalidomida nego što ste trebali

Ako uzmete više lenalidomida nego što Vam je propisano, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti lenalidomid

Ako ste zaboravili uzeti lenalidomid u svoje redovno vrijeme i

- prošlo je manje od 12 sati - odmah uzmite kapsulu
- prošlo je više od 12 sati - nemojte uzeti kapsulu. Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme sljedećega dana.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati lenalidomid i odmah posjetite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda ćete trebati hitno medicinsko liječenje:

- koprivnjača, osipi, oticanje očiju, usta ili lica, otežano disanje ili svrbež, što mogu biti simptomi ozbiljnih vrsta alergijskih reakcija koje se nazivaju angioedem i anafilaktička reakcija
- ozbiljna alergijska reakcija koja može početi kao osip na jednom području, a zatim se proširiti uz opsežan gubitak kože po cijelom tijelu (Stevens-Johnsonov sindrom i/ili toksična epidermalna nekroliza)
- proširen osip, visoka tjelesna temperatura, povišeni jetreni enzimi, poremećaji krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima također poznata kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek). Pogledajte također dio 2.

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- vrućicu, zimicu, bolno grlo, kašalj, čireve u ustima ili bilo koje druge simptome infekcije uključujući onu u krvotoku (tzv. sepsu)
- krvarenje ili nastanak modrica koje nisu prouzročene ozljedama
- bol u prsnom košu ili nogama
- nedostatak zraka
- bol u kostima, mišićnu slabost, smetenost ili umor, što se može pojaviti zbog visoke razine kalcija u krvi.

Lenalidomid može smanjiti broj bijelih krvnih stanica koje sprječavaju infekcije, a također i broj krvnih stanica koje pomažu zgrušavanje krvi (trombociti), što može dovesti do poremećaja krvarenja kao što su krvarenje iz nosa i nastanak modrica.

Također, lenalidomid može uzrokovati krvne ugruške u venama (tromboza).

Druge nuspojave

Važno je napomenuti da mali broj bolesnika može razviti dodatne vrste raka te je moguće da se taj rizik poveća s liječenjem lenalidomidom. Stoga Vaš liječnik treba pomno procijeniti korist i rizik liječenja prilikom propisivanja lenalidomida.

Vrlo česte(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja crvenih krvnih stanica koji može prouzročiti anemiju koja vodi do umora i slabosti
- osipi, svrbež
- grčevi u mišićima, slabost u mišićima, bolovi u mišićima, bol u kostima, bol u zglobovima, bol u leđima, bol u udovima
- opće oticanje uključujući oticanje ruku i nogu
- slabost, umor
- vrućica i simptomi nalik gripi uključujući vrućicu, bol u mišićima, glavobolju, uhololju, kašalj i zimicu
- utrnulost, trnci ili osjećaj pečenja na koži, bolovi u šakama ili stopalima, omaglica, nevoljno drhtanje
- smanjen apetit, promijenjen osjet okusa
- pojačana bol, povećanje veličine tumora ili crvenilo oko tumora
- gubitak težine
- zatvor, proljev, mučnina, povraćanje, bol u želucu, žgaravica
- niske razine kalija ili kalcija i/ili natrija u krvi
- aktivnost štitne žlijezde slabija od normalne
- bol u nogama (koji može biti simptom tromboze), bol u prsnom košu ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima, zvanih plućna embolija)
- sve vrste infekcija uključujući infekciju sinusa koji se nalaze oko nosa, infekciju pluća i gornjih dišnih puteva
- nedostatak zraka
- zamagljen vid
- zamućenje oka (katarakta)
- tegobe s bubrezima koje uključuju nepravilan rad bubrega ili nemogućnost održavanja normalne funkcije
- poremećeni rezultati jetrenih pretraga
- porast vrijednosti jetrenih pretraga
- promjene razine proteina u krvi što može prouzročiti oticanje arterija (vaskulitis)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- sniženje razine šećera u krvi
- glavobolja
- krvarenje iz nosa
- suha koža
- depresija, promjene raspoloženja, teškoće sa spavanjem
- kašalj
- pad krvnog tlaka

- nejasan osjećaj tjelesne nelagode, loše osjećanje
- ranice u ustima zbog upale, suha usta
- dehidracija

Česte(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- razaranje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- određeni tipovi tumora kože
- krvarenje iz desni, želuca ili crijeva
- povišeni krvni tlak, spori, brzi ili nepravilni otkucaji srca
- porast količine tvari koja nastaje normalnom i abnormalnom razgradnjom crvenih krvnih stanica
- porast vrste proteina koji ukazuje na upalu u tijelu
- tamna boja kože, promjena boje kože koja je posljedica krvarenja ispod kože, obično zbog modrice; oticanje kože ispunjene krvlju; modrica
- porast koncentracije mokraćne kiseline u krvi
- izbijanje kožnih promjena, crvenilo kože, pucanje, perutanje ili ljuštenje kože, koprivnjača
- svrbež, pojačano znojenje, noćno znojenje
- otežano gutanje, grlobolja, narušena kvaliteta glasa ili promjene glasa
- curenje nosa
- stvaranje mnogo veće ili mnogo manje količine mokraće nego što je to uobičajeno ili nemogućnost da se kontrolira kada mokriti
- krv u mokraći
- nedostatak zraka, posebice u ležećem položaju (što može biti simptom zatajenja srca)
- poteškoće u postizanju erekcije
- moždani udar, nesvjestica, vrtoglavica (problem s unutarnjim uhom koji dovodi do osjećaja da se sve okreće), privremeni gubitak svijesti
- bol u prsnom košu koji se širi u ruke, vrat, čeljust, leđa ili želudac, osjećaj oznojenosti i nedostatak zraka, osjećaj mučnine ili povraćanje, što mogu biti simptomi srčanog udara (infarkt miokarda)
- slabost u mišićima, nedostatak energije
- bol u vratu, bol u prsnom košu
- zimica
- oticanje zglobova
- usporen ili blokiran protok žuči iz jetre
- niske razine fosfata ili magnezija u krvi
- otežan govor
- oštećenje jetre
- poremećaj ravnoteže, poteškoće pri kretanju
- gluhoća, zvonjava u ušima (tinitus)
- bol živca, neugodan i neprirodan osjet osobito na dodir
- prekomjerna količina željeza u tijelu
- žeđ
- smetenost
- zubobolja
- pad koji može rezultirati ozljedom

Manje česte(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- krvarenje unutar lubanje
- problemi s krvotokom
- gubitak vida
- gubitak spolne želje (libida)
- prekomjerno mokrenje s bolom u kostima i slabošću, što mogu biti simptomi poremećaja bubrega (Fanconijev sindrom)
- žuta pigmentacija kože, sluznice ili očiju (žutica), blijeda boja stolice, tamno obojena mokraća, svrbež kože, osip, bol ili oticanje trbuha – to mogu biti simptomi oštećenja jetre (zatajenje jetre)

- bol u trbuhu, nadutost ili proljev, što može biti simptom upale debelog crijeva (zване kolitis ili cekitis)
- oštećenje bubrežnih stanica (nekroza bubrežnih tubula)
- promjena boje kože, osjetljivost na sunčevu svjetlost
- sindrom lize tumora – metaboličke komplikacije koje mogu nastati tijekom liječenja raka, a ponekad i bez liječenja. Ove komplikacije prouzročene su produktima raspada umirućih stanica raka i mogu uključivati sljedeće: promjene u biokemijskom sastavu krvi, povišene vrijednosti kalija, fosfora i mokraćne kiseline te snižene vrijednosti kalcija što posljedično vodi do promjena u funkciji bubrega, srčanih otkucaja, do napadaja i ponekad smrti
- Povećanje krvnog tlaka u krvnim žilama koje opskrbljuju pluća (plućna hipertenzija).

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- iznenadna ili blaga, ali pogoršavajuća bol u gornjem dijelu trbuha i/ili leđa, koja se nastavlja tijekom nekoliko dana, a može biti popraćena mučninom, povraćanjem, vrućicom i ubrzanim pulsom – ti simptomi mogu biti prouzročeni upalom gušterače
- piskanje, nedostatak zraka ili suhi kašalj, što mogu biti simptomi prouzročeni upalom tkiva pluća
- opaženi su rijetki slučajevi oštećenja mišića (bol u mišićima, mišićna slabost ili oticanje) što može dovesti do tegoba s bubrezima (rabdomioliza), a neki od njih pojavili su se kada se lenalidomid primjenjivao sa statinom (vrsta lijekova za snižavanje kolesterola)
- stanje koje zahvaća kožu, a uzrokovano je upalom malih krvnih žila i praćeno bolom u zglobovima te vrućicom (leukocitoklastični vaskulitis)
- oštećenje stijenke želuca ili crijeva, što može dovesti do vrlo ozbiljne infekcije. Obavijestite liječnika ako imate jaku bol u trbuhu, vrućicu, mučninu, povraćanje, krv u stolici ili promjene u ritmu pražnjenja crijeva.
- virusne infekcije, uključujući herpes zoster (virusna bolest koja na koži uzrokuje bolan osip s mjehurićima) i ponovnu pojavu infekcije hepatitisa B (koja može prouzročiti žutu boju kože i očiju, tamnosmeđu boju mokraće, bol na desnoj strani trbuha, vrućicu i osjećaj mučnine ili povraćanje).
- odbacivanje transplantiranog solidnog organa (primjerice bubrega, srca).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lenalidomid Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake Rok valjanosti odnosno „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo koje znakove oštećenja ili neovlaštenog rukovanja pakiranjem lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako da bacite lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lenalidomid Accord sadrži

Lenalidomid Accord 2,5 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 2,5 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, željezov oksid, crni (E172), titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid

Lenalidomid Accord 5 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Lenalidomid Accord 7,5 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 7,5 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, željezov oksid, crveni (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Lenalidomid Accord 10 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, indigo karmin (E132), željezov oksid, žuti (E172) i titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Lenalidomid Accord 15 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Lenalidomid Accord 20 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 20 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, indigo karmin (E132), željezov oksid, žuti (E172) i titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Lenalidomid Accord 25 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: laktoza, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: crna i zelena tinta (koja sadrži šelak, propilenglikol (E1520), željezov oksid, crni (E172), željezov oksid, žuti (E172), titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i kalijev hidroksid)

Kako Lenalidomid Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Lenalidomid Accord 2,5 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „5“ dugačke približno 11,0 mm do 11,8 mm, sa sivom kopicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „2.5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 5 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „5“ dugačke približno 11,0 mm do 11,8 mm, s neprozirnom bijelom kopicom i tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 7,5 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „4“ dugačke približno 14,0 mm do 14,8 mm, s neprozirnom kopicom boje lavande i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „7.5 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 10 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „3“ dugačke približno 15,4 do 16,2 mm, sa zelenom kopicom boje lista i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „10 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 15 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „2“ dugačke približno 17,4 mm do 18,2 mm, s neprozirnom narančastom kopicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „15 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 20 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „1“ dugačke približno 19,0 do 19,8 mm, s neprozirnom zelenom kopicom i neprozirnim bijelim tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „20 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord 25 mg su želatinske tvrde kapsule veličine „0“ dugačke približno 21,0 mm do 21,8 mm, s neprozirnom bijelom kopicom i tijelom, s crnim natpisom „LENALIDOMIDE“ na katici i zelenim natpisom „25 mg“ na tijelu, koje sadrže bijeli do bjelkasti prašak.

Lenalidomid Accord tvrde kapsule su dostupne u perforiranom blisteru od OPA AL/PVC/aluminijske folije s jediničnim dozama.

Veličina pakiranja od 7x1 ili 21x1 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.