

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule
Revlimid 5 mg tvrde kapsule
Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule
Revlimid 10 mg tvrde kapsule
Revlimid 15 mg tvrde kapsule
Revlimid 20 mg tvrde kapsule
Revlimid 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 2,5 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 73,5 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 147 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 7,5 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 144,5 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 10 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 294 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 15 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 289 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 20 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 20 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 244,5 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Revlimid 25 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 200 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule

Plavozelene/bijele kapsule veličine 4, 14,3 mm, s oznakom „REV 2.5 mg“.

Revlimid 5 mg tvrde kapsule

Bijele kapsule veličine 2, 18,0 mm, s oznakom „REV 5 mg“.

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule

Blijedožute/bijele kapsule veličine 2, 18,0 mm, s oznakom „REV 7.5 mg“.

Revlimid 10 mg tvrde kapsule

Plavozelene/blijedožute kapsule veličine 0, 21,7 mm, s oznakom „REV 10 mg“.

Revlimid 15 mg tvrde kapsule

Blijedoplave/bijele kapsule veličine 0, 21,7 mm, s oznakom „REV 15 mg“.

Revlimid 20 mg tvrde kapsule

Plavozelene/blijedoplave kapsule veličine 0, 21,7 mm, s oznakom „REV 20 mg“.

Revlimid 25 mg tvrde kapsule

Bijele kapsule veličine 0, 21,7 mm, s oznakom „REV 25 mg“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Multipli mijelom

Revlimid 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).

Revlimid u kombiniranoj terapiji (vidjeti dio 4.2) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom (MM) koji nisu prikladni za transplantaciju.

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

Mijelodisplastični sindromi

Revlimid 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 abnormalnosti koja se očituje kao izolirana delecija 5q, kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neodgovarajuće.

Limfom plaštenih stanica

Revlimid 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).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Revlimidom 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 autolognih 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 do 15 mg peroralno jednom dnevno, ako je podnošljivo.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Početna doza (10 mg)	U slučaju povećanja doze (15 mg) ^a
Razina doze -1	5 mg	10 mg
Razina doze -2	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	5 mg
Razina doze -3	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)	

^a Nakon 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 razini doze -1 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

- *Neutropenija*

Kada broj neutrofila	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 razini doze -1 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 dodajte čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavajte 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 padne na < 25 x 10 ⁹ /L	Preporučeni tijek liječenja
vrati se na ≥ 50 x 10 ⁹ /L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom do kraja ciklusa ^a 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.

- *Neutropenija*

Kada broj neutrofila prvi put padne na < 0,5 x 10 ⁹ /L	Preporučeni tijek liječenja
vrati se na ≥ 1 x 10 ⁹ /L, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 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 x 10 ⁹ /L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L	

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 ≥ 1,5 x 10⁹/L uz broj trombocita ≥ 100 x 10⁹/L na početku novog ciklusa).

- 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 x 10⁹/L i/ili broj trombocita < 75 x 10⁹/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	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na $< 25 \times 10^9/L$ vrati se na $\geq 25 \times 10^9/L$	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

- *Neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na $< 0,5 \times 10^9/L^a$ 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

^aAko osoba nije primala terapiju G-CSF-om, započnite je. 1. dana sljedećeg ciklusa, nastavite terapiju G-CSF-om prema potrebi i održavajte dozu lenalidomida ako je neutropenija bila jedina toksičnost koja ograničava dozu. U protivnom, snizite dozu za jednu razinu na početku sljedećeg ciklusa.

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
--	---

- *Neutropenija*

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

Mijelodisplastični sindromi (MDS)

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je $ABN < 0,5 \times 10^9/L$, i/ili broj trombocita $< 25 \times 10^9/L$.

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
1. razina doze	5,0 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
2. razina doze	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
3. razina doze	2,5 mg svaki drugi dan od 1. do 28. dana svakih 28 dana

- *Trombocitopenija*

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

- *Neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tijek liječenja
padne na $< 0,5 \times 10^9/L$ vrati se na $\geq 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (1., 2. ili 3. razina doze)

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 1g/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
1. razina doze	20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
2. razina doze	15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
3. razina doze	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
4. razina doze	5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
5. razina doze	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	Preporučeni tijek liječenja
padne na $< 50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vratiti se na $\geq 60 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (1. razina doze)
svaki sljedeći put padne ispod $50 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vratiti se na $\geq 60 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (2., 3., 4. ili 5. razina doze); ne primjenjivati doze niže od 5. razine

- *Neutropenija*

Kada broj neutrofila	Preporučeni tijek liječenja
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 $< 0,5 \times 10^9/L$	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vratiti se na $\geq 1 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (1. razina doze)
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
vratiti se na $\geq 1 \times 10^9/L$	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (2., 3., 4. ili 5. razina doze); ne primjenjivati doze niže od 5. razine

Reakcija razbuktavanja tumora

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. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 3. ili 4. stupnja, potrebno je uskratiti liječenje lenalidomidom dok se reakcija ne vrati na ≤ 1 . stupnja, a 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, 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 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Nakon obustave zbog tih reakcija, liječenje se ne smije ponovno započeti.

Posebne populacije

- Pedijatrijska populacija

Revlimid 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.

- 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 ili limfomom plaštenih stanica.

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 (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.

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)
	1. razina doze*	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	2. razina doze*	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)
	1. razina doze*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	2. razina doze*	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)
	1. razina doze*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	2. razina doze*	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.

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.

Kapsule Revlimida 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

Upozorenje za trudnice

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata za ljude teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće prirodene 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, 4 tjedna prije početka liječenja te tijekom cjelokupnog trajanja liječenja kao i 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 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 1 tjedan nakon prekida doze i/ili prestanka liječenja.
- Shvaćaju da u slučaju da partnerica zatrudni za vrijeme njegova liječenja Revlimidom ili kratko nakon što je prestao uzimati Revlimid, 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 jednu djelotvornu metodu kontracepcije 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja i tijekom 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 svaka 4 tjedna, uključujući 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 tijekom liječenja ili tijekom tjedan dana nakon prekida liječenja lenalidomidom.

Edukacijski materijali, ograničenja propisivanja i izdavanja 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. Bolesnike i bolesnice propisivač mora upoznati s očekivanim teratogenim rizikom i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u Programu prevencije trudnoće, i dati im odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili neki drugi ekvivalentni dokument u skladu sa sustavom kartica za bolesnike uvedenim na nacionalnoj razini. U suradnji sa svakim nacionalnim nadležnim tijelom uveden je nacionalno kontroliran sustav distribucije. Taj sustav uključuje kartice za bolesnika i/ili ekvivalentni dokument za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka te prikupljanje detaljnih podataka povezanih s indikacijom, kako bi se na nacionalnom teritoriju pažljivo nadzirala upotreba lijeka izvan odobrenih indikacija. 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 reproduktivne dobi recept može vrijediti najviše 4 tjedna, a svim drugim bolesnicima 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) te je opažena 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.

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. Može biti potrebno smanjenje doze 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 epistakse, 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 niskom dozom deksametazona

Neutropenija 4. stupnja opažena je u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s niskom dozom deksametazona (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).

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. U dugoročnoj primjeni lenalidomida za liječenje novodijagnosticiranog multiplog mijeloma nije opažen porast u broju perifernih neuropatija.

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

S obzirom na to da lenalidomid iskazuje antineoplastičnu aktivnost, mogu se pojaviti komplikacije sindroma lize tumora. Sindrom lize tumora i reakcija razbuktavanja tumora često su opaženi u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom, a manje često u bolesnika s limfomima koji su liječeni lenalidomidom. Smrtni slučajevi zbog sindroma lize tumora zabilježeni su tijekom liječenja lenalidomidom. 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. Sindrom lize tumora rijetko je zabilježen u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom, a uopće nije zabilježen u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom.

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 $s \geq 5$ cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Reakcija razbuktavanja tumora

- 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 $s \geq 7$ cm u najduljem promjeru) na početku. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja u ispitivanjima MCL-002 i MCL-001, simptomi reakcije razbuktavanja tumora su liječeni kortikosteroidima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o poduzimanju terapijskih mjera za liječenje reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažljive kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Alergijske reakcije

U bolesnika liječenih lenalidomidom prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). 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.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima prijavljene su kod primjene lenalidomida. Liječnici trebaju upozoriti bolesnike na znakove i simptome tih reakcija i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se navedeni simptomi pojave. Lenalidomid se mora prekinuti zbog ekfolijativnog ili buloznog osipa ili u slučaju sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima te se ne smije nastaviti s liječenjem nakon prekida zbog ovih reakcija. Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju drugih oblika kožnih reakcija, ovisno o njihovoj težini. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem talidomidom ne smiju primati lenalidomid.

Intolerancija laktoze

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

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).

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 lijeka Revlimid 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, kao mogući rizici ustanovljeni su AML, zloćudne bolesti B-stanica te nemelanomski oblici raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Poremećaji funkcije jetre

Zatajenje jetre, uključujući smrtno 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 umanjí težina.

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

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije herpes zostera 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 (HBV). 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.

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 rhabdmiolize 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 prirodene 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 autolognih 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:

- pneumonije (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 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%), nesanica (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.

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	<p><u>Vrlo često</u> pneumonije^{◇,a}, infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis[◇], influenza[◇], gastroenteritis[◇], sinusitis, nazofaringitis, rinitis</p> <p><u>Često</u> infekcija[◇], infekcija mokraćnog sustava^{◇,*}, infekcija donjih dišnih puteva, infekcija pluća[◇]</p>	<p><u>Vrlo često</u> pneumonije^{◇,a}, neutropenijska infekcija</p> <p><u>Često</u> sepsa^{◇,b}, bakterijemija, infekcija pluća[◇], bakterijska infekcija donjih dišnih puteva, bronhitis[◇], influenza[◇], gastroenteritis[◇], herpes zoster[◇], infekcija[◇]</p>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<p><u>Često</u> mijelodisplastični sindrom^{◇,*}</p>	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<p><u>Vrlo često</u> neutropenija^{^,◇}, febrilna neutropenija^{^,◇}, trombocitopenija^{^,◇}, anemija, leukopenija[◇], limfopenija</p>	<p><u>Vrlo često</u> neutropenija^{^,◇}, febrilna neutropenija^{^,◇}, trombocitopenija^{^,◇}, anemija, leukopenija[◇], limfopenija</p> <p><u>Često</u> pancitopenija[◇]</p>
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p><u>Vrlo često</u> hipokalemija</p>	<p><u>Često</u> hipokalemija, dehidracija</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p><u>Vrlo često</u> parestezija</p> <p><u>Često</u> periferna neuropatija^c</p>	<p><u>Često</u> glavobolja</p>
Krvožilni poremećaji	<p><u>Često</u> plućna embolija^{◇,*}</p>	<p><u>Često</u> duboka venska tromboza^{^,◇,d}</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p><u>Vrlo često</u> kašalj</p> <p><u>Često</u> dispneja[◇], rinoreja</p>	<p><u>Često</u> dispneja[◇]</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p><u>Vrlo često</u> proljevanje, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina</p> <p><u>Često</u> povraćanje, bol u gornjem abdomenu</p>	<p><u>Često</u> proljevanje, povraćanje, mučnina</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p><u>Vrlo često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije</p>	<p><u>Često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p><u>Vrlo često</u> osip, suha koža</p>	<p><u>Često</u> osip, svrbež</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p><u>Vrlo često</u> mišićni spazmi</p> <p><u>Često</u> mialgija, mišićnokoštana bol</p>	

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, astenija, pireksija	Često umor, astenija

⁰ 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 "Pneumonije" 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 deksametazonom, ili s melfalanom i prednizonom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često pneumonija ⁰ , infekcija gornjih dišnih puteva ⁰ , bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) ⁰ , nazofaringitis, faringitis, bronhitis ⁰ Često sepsa ⁰ , sinusitis ⁰	Često pneumonija ⁰ , bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) ⁰ , celulitis ⁰ , sepsa ⁰ , bronhitis ⁰
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Manje često karcinom bazalnih stanica ^{^,0} rak pločastih stanica kože ^{^,0,*}	Često akutna mijeloična leukemija ⁰ , mijelodisplastični sindrom ⁰ , karcinom pločastih stanica kože ^{^,0,**} Manje često akutna leukemija T-stanica ⁰ , karcinom bazalnih stanica ^{^,0} , sindrom lize tumora

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<p><u>Vrlo često</u> neutropenija^{^,◇}, trombocitopenija^{^,◇}, anemija[◇], hemoragijski poremećaj[^], leukopenije</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</p> <p><u>Često</u> febrilna neutropenija^{^,◇}, pancitopenija[◇], hemolitička anemija</p> <p><u>Manje često</u> hiperkoagulacija, koagulopatija</p>
Poremećaji imunološkog sustava	<u>Manje često</u> preosjetljivost [^]	
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p><u>Vrlo često</u> hipokalijemija[◇], hiperglikemija, hipokalcijemija[◇], smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina</p> <p><u>Često</u> hipomagnezijemija, hiperuricijemija, dehidracija[◇], hiperkalcijemija⁺</p>	<u>Često</u> hipokalijemija [◇] , hiperglikemija, hipokalcijemija [◇] , dijabetes melitus [◇] , hipofosfatemija, hiponatrijemija [◇] , hiperuricijemija, giht, smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina
Psihijatrijski poremećaji	<p><u>Vrlo često</u> depresija, nesаница</p> <p><u>Manje često</u> gubitak libida</p>	<u>Često</u> depresija, nesаница
Poremećaji živčanog sustava	<p><u>Vrlo često</u> periferne neuropatije (isključujući motoričku neuropatiju), omaglica, tremor, disgeuzija, glavobolja</p> <p><u>Često</u> ataksija, poremećaj ravnoteže</p>	<p><u>Često</u> cerebrovaskularni događaj[◇], omaglica, sinkopa</p> <p><u>Manje često</u> intrakranijalno krvarenje[^], tranzitorna ishemijska ataka, cerebralna ishemija</p>
Poremećaji oka	<p><u>Vrlo često</u> katarakte, zamagljen vid</p> <p><u>Često</u> smanjena oštrina vida</p>	<p><u>Često</u> katarakta</p> <p><u>Manje često</u> sljepoća</p>
Poremećaji uha i labirinta	<u>Često</u> gluhoća (uključujući hipoakuziju), tinitus	
Srčani poremećaji	<p><u>Često</u> fibrilacija atrijska[◇], bradikardija</p> <p><u>Manje često</u> aritmija, produljenje QT intervala, undulacija atrijska, ventrikularne ekstrasistole</p>	<u>Često</u> infarkt miokarda (uključujući akutni) ^{^,◇} , fibrilacija atrijska [◇] , kongestivno zatajenje srca [◇] , tahikardija, zatajenje srca [◇] , ishemija miokarda [◇]

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Krvožilni poremećaji	<p><u>Vrlo često</u> venska tromboembolija, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^{^,◊}</p> <p><u>Često</u> hipotenzija[◊], hipertenzija, ekhimoza[^]</p>	<p><u>Vrlo često</u> venska tromboembolija, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^{^,◊}</p> <p><u>Često</u> vaskulitis</p> <p><u>Manje često</u> ishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog venskog sinusa</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	<p><u>Vrlo često</u> dispneja[◊], epistaksa[^]</p>	<p><u>Često</u> respiratorni distres[◊], dispneja[◊]</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p><u>Vrlo često</u> proljev[◊], konstipacija[◊], bol u abdomenu[◊], mučnina, povraćanje, dispepsija</p> <p><u>Često</u> gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje iz desni)[^], suha usta, stomatitis, disfagija</p> <p><u>Manje često</u> kolitis, tiflitis</p>	<p><u>Često</u> proljev[◊], konstipacija[◊], bol u abdomenu[◊], mučnina, povraćanje</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p><u>Često</u> abnormalni testovi jetrene funkcije[◊]</p> <p><u>Manje često</u> zatajenje jetre[^]</p>	<p><u>Često</u> kolestaza[◊], abnormalni testovi jetrene funkcije[◊]</p> <p><u>Manje često</u> zatajenje jetre[^]</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<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> promjena boje kože, reakcija fotoosjetljivosti</p>	<p><u>Često</u> osipi</p>

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, bol u kostima [◊] , bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima [◊]), artralgija [◊] <u>Često</u> mišićna slabost, oticanje zglobova, mialgija	<u>Često</u> mišićna slabost, bol u kostima [◊] , bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima [◊]) <u>Manje često</u> oticanje zglobova
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>Često</u> umor [◊] , pireksija [◊] , astenija
Pretrage	<u>Često</u> povišen C-reaktivni protein	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<u>Često</u> pad, kontuzija [^]	

[^] 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 ^{^,◇} , leukopenije	<u>Vrlo često</u> trombocitopenija ^{^,◇} , neutropenija ^{^,◇} , leukopenije <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 sredoprja	<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
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<u>Vrlo često</u> mišićni spazmi, bol u kostima (uključujući bol u leđima [◇] i bol u udovima), artralgijska, mialgijska	<u>Često</u> bol u leđima [◇]

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često zatajenje bubrega [◇]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mialgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju)	Često pireksija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Često 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 slijepa 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	Vrlo često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◇] nazofaringitis, pneumonija [◇] Često sinusitis	Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije) [◇] , pneumonija [◇]
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često reakcija razbuktavanja tumora	Često reakcija razbuktavanja tumora, rak pločastih stanica kože ^{^,◇} , karcinom bazalnih stanica ^{^,◇}
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često trombocitopenija [^] , neutropenija ^{^,◇} , leukopenije [◇] , anemija [◇] Često febrilna neutropenija ^{^,◇}	Vrlo često trombocitopenija [^] , neutropenija ^{^,◇} , anemija [◇] Često febrilna neutropenija ^{^,◇} leukopenije [◇]

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 sredopršja	<u>Vrlo često</u> dispneja [◊]	<u>Često</u> dispneja [◊]
Poremećaji probavnog sustava	<u>Vrlo često</u> proljevo [◊] , mučnina [◊] , povraćanje [◊] , konstipacija <u>Često</u> bol u abdomenu [◊]	<u>Često</u> proljevo [◊] , 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 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 5. 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 zostera i hepatitisa B	<u>Nepoznato</u> virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera 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>Nepoznato</u> odbacivanje transplantiranog solidnog organa	
Endokrini poremećaji	<u>Često</u> hipertireoidizam	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		<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 [^]
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 prirodene 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 nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona

Kombinacija lenalidomida s niskom dozom deksametazona u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalošću neutropenije 4. stupnja (8,5% za Rd i Rd18, u usporedbi sa 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 niskom dozom deksametazona u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja (8,1% u Rd i Rd18) u usporedbi sa MPT-om (11%).

- 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 sa 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 sa 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.

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 plaštenih 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

Prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija/reakcija preosjetljivosti. U literaturi je zabilježena moguća križna reakcija između lenalidomida i talidomida.

Teške kožne reakcije

Prijavljene su teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. 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 autoložnih 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 niskom dozom deksametazona, 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).

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: drugi imunosupresivi. ATK oznaka: L04AX04.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja lenalidomida uključuje antineoplastična, antiangiogena, proeritropoetska i imunomodulatorska svojstva. Točnije, lenalidomid inhibira proliferaciju određenih hematopoetskih stanica tumora (uključujući plazma tumorske stanice multiplog mijeloma i one s delecijama kromosoma 5), pojačava imunitet posredovan T stanicama i stanicama prirodnim ubojicama te povećava broj T stanica prirodnih ubojica, inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih stanica i stvaranja mikrocirkulacije, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina u hematopoetskim matičnim stanicama CD34+ te inhibira stvaranje proupalnih citokina u monocitima (npr. TNF- α i IL-6).

U slučaju mijelodisplastičnih sindroma s delecijama kromosoma 5 (del(5q)), pokazalo se da lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećanjem apoptoze stanica s delecijom 5q.

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 prisutnosti lenalidomida, cereblon veže proteine supstrate Aiolos i Ikaros koji su limfocitni transkripcijski faktori, što vodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, a rezultat su citotoksični i imunomodulatorni učinci.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida je procijenjen u pet 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 te jednom ispitivanju faze II kod limfoma plaštenih stanica, 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, placebo 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 početne terapije.

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) 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, prekinute 1. veljače 2016., su prikazani u tablici 6.

Tablica 6: 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	
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 placebo koji su bili prešli u skupinu lenalidomida prije progresije bolesti, po otkrivanju slijepa 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 placebo.

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 placebo 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 (vidjet dio 4.4).

Rezultati PFS-a pri otkrivanju slijepa 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 = 0,54 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Medijan ukupnog PFS-a bio je 46,3 mjeseci (40,4; 56,6) u skupini lenalidomida naspram 23,8 mjeseci (95% CI 21,0; 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.

Otkrivena je slijepa šifra ispitivanja na preporuku Povjerenstva za praćenje podataka (engl. Data Monitoring Committee) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu međuanalizu preživljenja bez napredovanja bolesti. Nakon otkrivanja slijepa šifre ispitivanja, bolesnici u skupini placeba nisu prešli u skupinu lenalidomida prije napredovanja bolesti. Skupina lenalidomida prekinula je ispitivanje, kao proaktivna mjera sigurnosti, nakon opažanja neuravnoteženosti u drugim primarnim malignim bolestima (vidjet dio 4.4).

Rezultati PFS-a pri otkrivanju slijepa šifre ispitivanja, nakon prethodno planirane međuanalize, do zaključnog datuma podataka 7. srpnja 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 mjeseci) pokazali su smanjeni rizik progresije bolesti ili smrti od 50% u korist lenalidomida (HR = 0,50; 95% CI 0,39; 0,64; p <0,001). Medijan ukupnog PFS-a bio je 33,9 mjeseci (95% CI 38,3; NE) u skupini lenalidomida naspram 23,0 mjeseci (95% CI 21,2; 28,0) u skupini placeba.

Korist 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; NE) u skupini lenalidomida naspram 88,1 mjeseci (95% CI 80,7; 108,4) u skupini placeba.

- 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 (engl. *progression-free survival*, PFS). 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 7 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 7. 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^e (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)			
Medijan ^a vremena OS, mjeseci (95% CI) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	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; NE = nije

procjenjivo (engl. *not estimable*); 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 Podaci zaključeni 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 8 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 8. 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)^g			
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 (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
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

^a 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 9 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 placebo/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 placebo/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 9. 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

Ishod	len/deks (N = 353)	placebo/deks (N = 351)	
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, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Potpuni odgovor [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvostrani log-rang test koji 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 abnormalnošću koja se očituje kao delecija 5q te s dodatnim citogenetskim abnormalnostima ili bez njih, u dva glavna ispitivanja: multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III s 3 skupine ispitanika koji su primali dvije doze peroralnog lenalidomida (10 mg i 5 mg) u usporedbi s placebo (MDS-004), i multicentričnom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ispitanika koja je primala lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Rezultati prikazani u nastavku odnose se na cijelu populaciju ispitanu 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 placebo 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 10. 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	ND [∞]	ND	ND	114,4

transfuziji (tjedni)				
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

^a 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 napredovanja 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 ispod.

Tablica 11. 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 napredovanja 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).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lenalidomida u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju multiplog mijeloma, mijelodisplastičnih sindroma i limfoma plaštenih stanica (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 otpornosti na rak dojke (BCRP, od engl. *breast cancer resistance protein*), transportera proteina otpornosti 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 ekstruziju 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 mokraćne. 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 pojedinih 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 $> 2000 \text{ mg/kg/dan}$ 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

bezvodna laktoza
mikrokristalična celuloza
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Revlimid 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg tvrde kapsule

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

Revlimid 5 mg/ 25 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule

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

Revlimid 15 mg tvrde kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
indigo karmin (E132)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

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

Blisteri od polivinilklorid (PVC) / poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) / aluminijske folije koji sadrže 7 tvrdih kapsula.

Revlimid 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg/ 15 mg tvrde kapsule

Pakiranja od 7 ili 21 kapsule. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Revlimid 7,5 mg/ 20 mg / 25 mg tvrde kapsule

Pakiranje od 21 kapsule.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje 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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg tvrde kapsule

EU/1/07/391/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove: 16. veljače 2017.

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

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za 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).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

1. Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinosti kontrolirane distribucije lijeka s nadležnim državnim tijelima te mora provoditi taj program na državnoj razini kako bi osigurao da će:
 - prije stavljanja lijeka na tržište svi liječnici koji namjeravaju propisivati Revlimid i svi ljekarnici koji bi mogli izdavati Revlimid primiti pismo zdravstvenim radnicima kako je to opisano u nastavku;

- prije propisivanja (gdje je to prikladno, a u dogovoru s nadležnim državnim tijelom i prije izdavanja) svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati (i izdavati) Revlimid dobiti paket s informacijama za liječnike koji sadrži sljedeće:
 - edukacijski materijal za zdravstvene radnike
 - edukacijske knjižice za bolesnike
 - kartice za bolesnike
 - Sažetak opisa svojstava lijeka, uputu o lijeku i označivanje.
2. Nositelj odobrenja će provoditi Program prevencije trudnoće u svakoj državi članici. Pojedini Program prevencije trudnoće treba dogovoriti s nadležnim državnim tijelima u svakoj državi članici i isti ustrojiti prije stavljanja lijeka na tržište.
 3. Nositelj odobrenja treba se dogovoriti s nadležnim državnim tijelom pojedine države članice o konačnom tekstu izravnog priopćenja zdravstvenim radnicima te sadržaju paketa s informacijama za liječnika te osigurati da materijali sadrže ključne elemente opisane u nastavku.
 4. Nositelj odobrenja treba dogovoriti uvođenje sustava kartica za bolesnike u svakoj državi članici.
 5. Nositelj odobrenja treba dogovoriti sa svakom državom članicom:
 - pojedini o provedbi ispitivanja sigurnosti primjene kod mijelodisplastičnih sindroma nakon stavljanja lijeka u promet (MDS PASS)

Glavni elementi koje treba uključiti

Izravno priopćenje zdravstvenim radnicima

Pismo zdravstvenim radnicima koje će se upotrijebiti prije puštanja lijeka u promet sastojat će se od dva dijela:

- osnovnog teksta kao što je dogovoreno s CHMP-om
- specifičnih državnih zahtjeva dogovorenih s nadležnim državnim tijelom u svezi s:
 - distribucijom lijeka
 - postupcima za osiguravanje poduzimanja svih odgovarajućih mjera prije početka izdavanja Revlimida.

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike sadržavat će sljedeće elemente:

- Kratku povijest lenalidomida i njegove odobrene indikacije.
- Doziranje
- Maksimalno trajanje propisane terapije
 - 4 tjedna za žene reproduktivne dobi
 - 12 tjedana za muškarce i žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- Potrebu za izbjegavanjem fetalne izloženosti zbog teratogenosti lenalidomida u životinja i očekivanog teratogenog učinka lenalidomida u ljudi uključujući i sažetak rezultata ispitivanja CC-5013-TOX-004.
- Obveze zdravstvenih radnika u vezi s propisivanjem Revlimida
 - potreba za obuhvatnim objašnjenjima i savjetovanjem bolesnika
 - zahtjev da bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu Revlimida
 - potreba da bolesnici dobiju odgovarajuće edukacijske knjižice i kartice za bolesnike.
- Sigurnosne savjete koji vrijede za sve bolesnike
 - zbrinjavanje nepotrebnog lijeka
 - specifični lokalni zahtjevi za propisivanjem i izdavanjem Revlimida
 - opis rizika od reakcije razbuktavanja tumora u bolesnika s limfomom plaštenih stanica

- opis rizika od napredovanja bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima uključujući stope incidencije iz kliničkih ispitivanja.
- opis rizika od pojave druge primarne zloćudne bolesti.
- Opis Programa prevencije trudnoće i kategorizacija bolesnika na temelju spola i reproduktivne dobi
 - algoritam za primjenu Programa prevencije trudnoće
 - definicija žena u reproduktivnoj dobi i mjera koje liječnik treba poduzeti ako reproduktivni status bolesnice nije jasan.
- Sigurnosne savjete za žene u reproduktivnoj dobi
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - opis Programa prevencije trudnoće
 - potreba za odgovarajućom kontracepcijom (čak i ako žena ima amenoreju) i definicija odgovarajuće 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 Revlimida odmah nakon sumnje na trudnoću
 - potreba da odmah obavijesti svog liječnika nakon sumnje na trudnoću.
- Sigurnosne savjete za muškarce
 - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
 - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi a ne primjenjuje djelotvornu metodu kontracepcije (čak i ako se muški partner podvrgnuo vazektomiji)
 - tijekom liječenja Revlimidom
 - tjedan dana nakon zadnje doze
 - ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima Revlimid ili ubrzo nakon prestanka uzimanja Revlimida, odmah treba obavijestiti svog liječnika.
- Zahtjeve u slučaju trudnoće
 - upute za prekid uzimanja Revlimida odmah nakon sumnje na trudnoću u žena reproduktivne dobi
 - potreba da se uputi na pregled i savjetovanje liječniku specijaliziranom ili iskusnom u zbrinjavanju teratologije i dijagnoze iste
 - lokalni kontakt podaci za prijavljivanje svake sumnje na trudnoću
 - obrazac za prijavu trudnoće.
- Popis provjere za liječnike koji osigurava da su bolesnici uključeni u odgovarajuće savjetovanje vezano za liječenje, metode kontracepcije i prevenciju trudnoće koje je prikladno za njihov spol i reproduktivni status.
- Pojedinosti 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 Revlimida.
- Obрасce za prijavljivanje štetnog događaja.

Edukacijske knjižice za bolesnike

Trebaju postojati 3 vrste edukacijskih knjižica za bolesnike:

- Knjižice za bolesnice u reproduktivnoj dobi.
- Knjižice za bolesnice koje nisu u reproduktivnoj dobi.
- Knjižice za muške bolesnike.

Sve knjižice za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće elemente:

- da je lenalidomid teratogen za životinje te se očekuje da će biti teratogen i za ljude
- opis kartice za bolesnika te zašto je ona potrebna
- zbrinjavanje neželjenog lijeka
- smjernice za rukovanje lenalidomidom za bolesnike, njegovatelje i članove obitelji

- državne i druge primjenjive specifične dogovore za recept za izdavanje Revlimida
- da bolesnik ne smije davati Revlimid bilo kojoj drugoj osobi
- da bolesnik ne bi smio darivati krv
- da bolesnik mora obavijestiti svog liječnika o bilo kojoj nuspojavi
- da se provodi ispitivanje radi prikupljanja podataka o sigurnosti primjene lijeka te nadzora njegove odgovarajuće upotrebe te da bolesnici s mijelodisplastičnim sindromima moraju biti uključeni u ispitivanje prije nego što započnu liječenje Revlimidom.

Sljedeće informacije također treba navesti u odgovarajućoj knjižici:

Knjižica za bolesnice u reproduktivnoj dobi

- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- opis Programa prevencije trudnoće
- potreba za odgovarajućom kontracepcijom i definicijom odgovarajuće kontracepcije
- režim testiranja na trudnoću
 - prije početka liječenja
 - tijekom liječenja, svaka 4 tjedna, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda
 - nakon završetka liječenja
- potreba za prekidom uzimanja Revlimida odmah nakon sumnje na trudnoću
- potreba da se obrate svom liječniku odmah nakon sumnje na trudnoću.

Knjižica za muške bolesnike

- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
- potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi a ne primjenjuje djelotvornu metodu kontracepcije (čak i ako se muški partner podvrgnuo vazektomiji)
 - tijekom liječenja Revlimidom
 - tijekom tjedan dana nakon zadnje doze
- ako partnerica zatrudni treba odmah obavijestiti svog liječnika.

Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika će sadržavati sljedeće elemente:

- potvrdu da je provedeno odgovarajuće savjetovanje
- dokumentaciju o statusu reproduktivnog potencijala
- datume i rezultate testova na trudnoću.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

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

Opis	Do datuma
Neintervencijska ispitivanja 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-010 i CC-5013-MDS-012).	Godišnja ažuriranja sigurnosti u periodičkim izvješćima o neškodljivosti (PSUR) Završno izvješće rezultata ispitivanja: <ul style="list-style-type: none"> • CC-5013-MDS-010, 31. prosinca 2022 • CC-5013-MDS-012, Q3 2023.
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	Godišnja ažuriranja sigurnosti u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR). Završno izvješće rezultata ispitivanja: 01. prosinca 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE 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

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/007 7 tvrdih kapsula
EU/1/07/391/005 21 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

Revlimid 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

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/008 7 tvrdih kapsula
EU/1/07/391/001 21 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 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

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

Revlimid 10 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVODENJE 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

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/010 7 tvrdih kapsula
EU/1/07/391/002 21 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 10 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

Revlimid 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

7 tvrdih kapsula
21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/011 7 tvrdih kapsula
EU/1/07/391/003 21 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 15 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

Revlimid 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

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 20 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

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

Revlimid 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

21 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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 prirodnih oštećenja. Ne primjenjivati u trudnoći ili u razdoblju dojenja. Morate se pridržavati Programa prevencije trudnoće za Revlimid.

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

Neiskorišteni lijek vratite ljekarniku.

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

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

EU/1/07/391/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Revlimid 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

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Revlimid 25 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule

Revlimid 5 mg tvrde kapsule

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule

Revlimid 10 mg tvrde kapsule

Revlimid 15 mg tvrde kapsule

Revlimid 20 mg tvrde kapsule

Revlimid 25 mg tvrde kapsule

lenalidomid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojave, pogledajte dio 4.

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

1. Što je Revlimid i za što se koristi

Što je Revlimid

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

Za što se koristi Revlimid

Revlimid se primjenjuje u odraslih za liječenje:

1. multiplog mijeloma
2. mijelodisplastičnih sindroma (MDS)
3. limfoma plaštenih stanica (engl. *Mantle cell lymphoma*, MCL)

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
Revlimid se primjenjuje samostalno kao terapija održavanja nakon odgovarajućeg oporavka poslije transplantacije.

Novodijagnosticirani multipli mijelom – u bolesnika u kojih nije moguća transplantacija koštane srži
Revlimid se uzima s drugim lijekovima:

- s protuupalnim lijekom pod nazivom ‘deksametazon’
- s kemoterapijskim lijekom pod nazivom ‘melfalan’ i
- s imunosupresivnim lijekom pod nazivom ‘prednizon’.

Ove druge lijekove primit ćete na početku liječenja, a zatim ćete nastaviti uzimati samo Revlimid.

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

Revlimid se uzima zajedno s protuupalnim lijekom pod nazivom ‘deksametazon’

Revlimid može zaustaviti pogoršanje znakova i simptoma multiplog mijeloma. Pokazalo se također da je Revlimid 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.

Revlimid 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.

Revlimid 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.

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

Kako Revlimid djeluje

Revlimid 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 Revlimid

Nemojte uzimati Revlimid:

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću **jer se očekuje da će Revlimid štetno djelovati na nerođeno dijete** (pogledajte dio 2 „Trudnoća, dojenje i kontracepcija – informacije za žene i muškarce“).
- Ako možete zatrudnjati, 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 zatrudnjati, 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 Revlimid. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

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

- 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, varičelu, HIV. Ako niste sigurni, obratite se liječniku. Liječenje Revlimidom može prouzročiti ponovnu aktivaciju virusa u bolesnika koji ga nose, što 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 Revlimida
- 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: osip na licu ili prošireni osip, crvenilo kože, visoku temperaturu, simptome nalik gripi, povećane limfne čvorove (znakove teške kožne reakcije koja se naziva reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), vidjeti također dio 4 „Moguće nuspojave“).

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

Ako imate mijelodisplastični sindrom, za Vas postoji veća vjerojatnost da će ta bolest prijeći u uznapredovaliji oblik pod nazivom akutna mijeloična leukemija. Još se ne zna kako Revlimid utječe na mogućnost da dobijete akutnu mijeloičnu leukemiju. Stoga će Vam liječnik možda provoditi pretrage kako bi provjeravao znakove koji mogu bolje pokazati kolika je vjerojatnost da za vrijeme liječenja Revlimidom dobijete akutnu mijeloičnu leukemiju.

Testovi i pretrage

Prije i tijekom liječenja Revlimidom podvrgavat ćete se redovitim pretragama krvi jer Revlimid 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.

Za bolesnike s limfomom plaštenih stanica koji uzimaju Revlimid

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 (vidjeti 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 Revlimida 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 1 tjedan nakon završetka liječenja.

Djeca i adolescenti

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

Stariji i osobe koje imaju tegoba s bubrežima

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

Drugi lijekovi i Revlimid

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

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 Revlimid

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

Za muškarce koje uzimaju Revlimid

- Ako Vaša partnerica zatrudni dok Vi uzimate Revlimid, 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 Revlimid jer nije poznato izlučuje li se Revlimid u majčino mlijeko.

Kontracepcija

Za žene koje uzimaju Revlimid

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 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 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 Revlimid

Revlimid 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 1 tjedan nakon završetka liječenja, čak i ako ste bili podvrgnuti vazektomiji.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Revlimid sadrži laktozu

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

3. Kako uzimati Revlimid

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

- Kada se Revlimid 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 Revlimid”).
- Ako se Revlimid 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.

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

Ako uzimate Revlimid 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

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

- Svako razdoblje od 28 dana naziva se ‘ciklus liječenja’.
- Ovisno o danu ciklusa 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 Revlimida uzeti

Prije nego što započnete liječenje, liječnik će Vam reći:

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

Kako i kada uzeti Revlimid

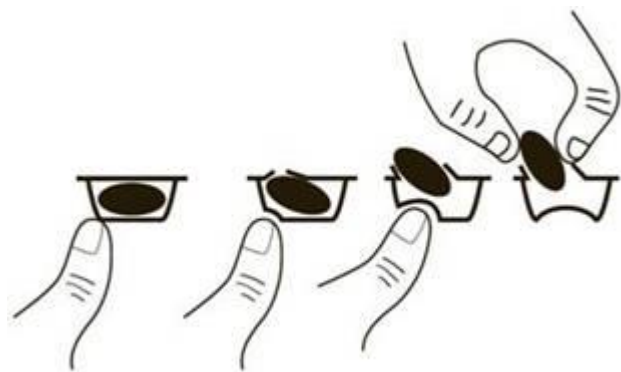
- Kapsule progutajte cijele, po mogućnosti s vodom.

- Nemojte lomiti, otvarati ili žvakati kapsule. Ako prašak iz razlomljene kapsule Revlimida dođe u dodir s kožom, odmah temeljito isperite kožu vodom i sapunom.
- Kapsule se mogu uzeti s hranom ili bez nje.
- Revlimid 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 Revlimidom

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

Ako uzmete više Revlimida nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Revlimid

Ako ste zaboravili uzeti Revlimid 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, Revlimid može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba (vrlo često)

Revlimid može smanjiti broj bijelih krvnih stanica koje sprječavaju infekcije te također i broj stanica koje pomažu zgrušavanju krvi (trombociti), što može dovesti do poremećaja zgrušavanja poput krvarenja iz nosa i nastanka modrica. Revlimid može također prouzročiti nastanak ugrušaka u venama (tromboza).

Stoga **morate odmah obavijestiti svog liječnika** ako osjetite:

- 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.

Druge nuspojave

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

Vrlo česte nuspojave (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
- zatvor, proljev, mučnina, crvenilo kože, osipi, povraćanje, grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, bol u kostima, bol u zglobovima, umor, opće oticanje uključujući oticanje ruku i nogu
- vrućica i simptomi nalik gripi uključujući vrućicu, bol u mišićima, glavobolju, uhobolju i zimicu
- utrnulost, trnci ili osjećaj pečenja na koži, bolovi u šakama ili stopalima, omaglica, nevoljno drhtanje, poremećaj okusa
- bol u prsnoj koži koji se širi u ruke, vrat, čeljust, leđa ili želudac, osjećaj oznojenosti i nedostatka zraka, osjećaj mučnine ili povraćanje – to mogu biti simptomi srčanog udara (infarkt miokarda)
- smanjen apetit
- niske razine kalija u krvi
- bol u nogama (koji može biti simptom tromboze), bol u prsnoj koži ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima, zvanih plućna embolija)
- sve vrste infekcija
- infekcija pluća i gornjih dišnih puteva, nedostatak zraka
- zamagljen vid
- zamućenje oka (katarakta)
- tegobe s bubrežima
- promjene razine proteina u krvi što može prouzročiti oticanje arterija (vaskulitis)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- glavobolja
- suha koža
- bol u trbuhu
- promjene raspoloženja, teškoće sa spavanjem

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

- infekcija sinusa oko nosa
- krvarenje iz desni, želuca ili crijeva
- povećanje bola, veličine tumora, crvenila oko tumora
- povišeni krvni tlak ili pad krvnog tlaka, spori, brzi ili nepravilni otkucaji srca
- tamna boja kože
- izbijanje kožnih promjena, pucanje kože, perutanje ili ljuštenje kože
- koprivnjača, svrbež, pojačano znojenje, dehidracija
- bolna upaljena usta, suha usta, otežano gutanje
- žgaravica
- stvaranje mnogo veće ili mnogo manje količine mokraće nego što je uobičajeno (što može biti simptom zatajenja bubrega), krv u mokraći
- nedostatak zraka, posebice u ležećem položaju (što može biti simptom zatajenja srca).
- poteškoće u postizanju erekcije
- moždani udar, nesvjestica
- slabost u mišićima
- oticanje zglobova
- promjene hormona štitnjače u krvi, niske razine kalcija, fosfata ili magnezija u krvi
- depresija
- gluhoća
- abnormalni rezultati jetrenih testova
- poremećaj ravnoteže, poteškoće pri kretanju.
- zvonjava u ušima (tinitus)
- prekomjerna količina željeza u tijelu
- žeđ

- smetenost
- zubobolja
- gubitak težine

Manje česte nuspojave (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)
- bol u trbuhu, nadutost ili proljev, što može biti simptom upale debelog crijeva (zване kolitis ili cekitis)
- mokrenje mnogo veće ili mnogo manje količine mokraće nego što je uobičajeno što može biti simptom vrste oštećenja bubrega (naziva se nekroza bubrežnih tubula)
- promjena boje kože, osjetljivost na sunčevu svjetlost
- određeni tipovi tumora kože
- koprivnjača, osip, oticanje očiju, usta ili lica, otežano disanje ili svrbež, što mogu biti simptomi alergijske reakcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- ozbiljne alergijske reakcije koje mogu početi kao osip u jednom području, ali se šire na druga područja s opsežnim gubitkom kože po cijelom tijelu (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i/ili toksična epidermalna nekroliza (TEN))
- 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 kemijskom sastavu krvi; povišeni kalij, fosfor i mokraćnu kiselinu te sniženi kalcij što posljedično vodi do promjena u funkciji bubrega, srčanih otkucaja, do napadaja i ponekad smrti.

Nepoznato (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
- žuta pigmentacija kože, sluznice ili očiju (žutica), blijeda boja stolice, tamno obojena mokraća, svrbež na koži, osip, bol ili oticanje trbuha – to mogu biti simptomi oštećenja funkcije jetre (jetreni poremećaj)
- 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 Revlimid 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).
- široko rasprostranjen osip, visoka tjelesna temperatura, povišeni jetreni enzimi, odstupanja u rezultatima krvnih pretraga (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih tjelesnih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), poznata i kao sindrom preosjetljivosti na lijek). Prestanite primjenjivati lenalidomid ako razvijete navedene simptome i obratite se liječniku ili odmah zatražite medicinsku pomoć. Vidjeti također dio 2.
- 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](#). Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Revlimid

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“ i Rok valjanosti. 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 bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Neupotrijebljene lijekove vratite ljekarniku. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Revlimid sadrži

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule:

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

Revlimid 5 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 5 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina i titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 7,5 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171) i željezov oksid, žuti (E172)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Revlimid 10 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 10 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i željezov oksid, žuti (E172)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Revlimid 15 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 15 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171) i indigo karmin (E132)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Revlimid 20 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 20 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i željezov oksid, žuti (E172)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Revlimid 25 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna kapsula sadrži 25 mg lenalidomida.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: bezvodna laktoza (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
 - ovojnica kapsule: želatina i titanijev dioksid (E171)
 - tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i željezov oksid, crni (E172).

Kako Revlimid izgleda i sadržaj pakiranja

Revlimid 2,5 mg tvrde kapsule su plavozelene/bijele, s oznakom „REV 2.5 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži jedan blister ili tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 7 kapsula ili 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 5 mg tvrde kapsule su bijele, s oznakom „REV 5 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži jedan blister ili tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 7 kapsula ili 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 7,5 mg tvrde kapsule su blijedožute/bijele, s oznakom „REV 7.5 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 10 mg tvrde kapsule su plavozelene/blijedožute, s oznakom „REV 10 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži jedan ili tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 7 ili 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 15 mg tvrde kapsule su blijedoplave/bijele, s oznakom „REV 15 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži jedan ili tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 7 ili 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 20 mg tvrde kapsule su plavozelene/blijedoplave, s oznakom „REV 20 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 21 kapsulu po pakiranju.

Revlimid 25 mg tvrde kapsule su bijele, s oznakom „REV 25 mg“.

Kapsule se isporučuju u pakiranjima. Jedno pakiranje sadrži tri blistera, a svaki blister sadrži sedam kapsula. To daje ukupno 21 kapsulu po pakiranju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

Proizvođač

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Ujedinjeno Kraljevstvo

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>.

Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.