

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Revlimid 2,5 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 2,5 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 73,5 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 5 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 5 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 147 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 7,5 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 7,5 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 144,5 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 10 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 10 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 294 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 15 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 15 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 289 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 20 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 20 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 244,5 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Revlimid 25 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 25 mg lenalidomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 200 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Revlimid 2,5 mg trde kapsule

Modrozeleno/bele kapsule velikosti 4, 14,3 mm, z oznako "REV 2.5 mg".

Revlimid 5 mg trde kapsule

Bele kapsule velikosti 2, 18,0 mm, z oznako "REV 5 mg".

Revlimid 7,5 mg trde kapsule

Svetlo rumeno/bele kapsule velikosti 2, 18,0 mm, z oznako "REV 7.5 mg".

Revlimid 10 mg trde kapsule

Modrozeleno/svetlorumene kapsule velikosti 0, 21,7 mm, z oznako "REV 10 mg".

Revlimid 15 mg trde kapsule

Svetlomodro/bele kapsule velikosti 0, 21,7 mm, z oznako "REV 15 mg".

Revlimid 20 mg trde kapsule

Modrozeleno/svetlo modre kapsule velikosti 0, 21,7 mm, z oznako "REV 20 mg".

Revlimid 25 mg trde kapsule

Bele kapsule velikosti 0, 21,7 mm, z oznako "REV 25 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Diseminirani plazmocitom

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

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

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

Mielodisplastični sindromi

Zdravilo Revlimid je v monoterapiji indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z anemijo, odvisno od transfuzij, zaradi mielodisplastičnega sindroma z majhnim ali srednjim-1 tveganjem, povezano z izolirano citogenetsko nepravilnostjo – delecijo 5q, kadar so druge možnosti zdravljenja nezadostne ali neustrezne.

Limfom plaščnih celic

Zdravilo Revlimid je v monoterapiji indicirano za zdravljenje ponovljenega ali na zdravljenje neodzivnega limfoma plaščnih celic pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Revlimid mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Za vse indikacije, opisane v nadaljevanju:

- Odmerek spreminjajte na podlagi kliničnih in laboratorijskih izvidov (glejte poglavje 4.4).

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

Odmerjanje

Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom (NDDP)

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

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

Priporočeni odmerek

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

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

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

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

- *Trombocitopenija*

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

- *Nvtropenija*

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

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

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

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

Priporočeni odmerki

Priporočeni začetni odmek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih.

Priporočeni odmek deksametazona je 40 mg peroralno enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dan, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih. Bolniki smejo nadaljevati z zdravljenjem z lenalidomidom in deksametazonom do napredovanja bolezni ali intolerance.

• Koraki za zmanjšanje odmerka

	lenalidomid ^a	deksametazon ^a
Začetni odmek	25 mg	40 mg
Raven odmerka -1	20 mg	20 mg
Raven odmerka -2	15 mg	12 mg
Raven odmerka -3	10 mg	8 mg
Raven odmerka -4	5 mg	4 mg
Raven odmerka -5	2,5 mg	ni navedbe

*Odmere za obe zdravili lahko zmanjšujemo neodvisno.

• Trombocitopenija

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

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

• Nevtropenija

Ko se število nevtrofilcev prvič zmanjša na < 0,5 x 10 ⁹ /l	Priporočen potek zdravljenja
vrne na ≥ 1 x 10 ⁹ /l, kadar je nevtropenija edina ugotovljena toksičnost	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z začetnim odmerkom enkrat na dan
vrne na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, ko ugotovite od odmerka odvisne hematološke toksičnosti, razen nevtropenije	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z ravnijo odmerka -1 enkrat na dan
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 0,5 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom
vrne na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka enkrat na dan.

Pri hematološki toksičnosti lahko odmek lenalidomida spet uvedemo na naslednji višji ravni odmerka (do začetnega odmerka) po izboljšanju funkcije kostnega mozga (brez hematološke toksičnosti v vsaj 2 zaporednih ciklih: ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l s številom trombocitov ≥ 100 x 10⁹/l v začetku novega cikla).

- Lenalidomid v kombinaciji z melfalanom in prednizonom, ki jim sledi vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom, pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev
Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je ANC < 1,5 x 10⁹/l in/ali je število trombocitov < 75 x 10⁹/l.

Priporočeni odmerki

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

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

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

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

- *Trombocitopenija*

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

- *Nevtropenija*

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

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

Diseminirani plazmocitom z vsaj eno predhodno terapijo

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

Priporočeni odmerki

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

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

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

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

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočen potek zdravljenja
prvič zmanjša na $< 30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na ravni

	odmerka -1
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod $30 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 30 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2 ali -3) enkrat na dan odmerka ne zmanjšajte pod 5 mg enkrat na dan

- *Nevtropenija*

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

Mielodisplastični sindromi (MDS)

Zdravljenje z lenalidomidom se ne sme začeti, če je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$.

Priporočeni odmerek

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 10 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

Začetni odmerek	10 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -1	5 mg enkrat na dan od 1. do 28. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -2	2,5 mg enkrat na dan od 1. do 28. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -3	2,5 mg vsak drugi dan od 1. do 28. dne, vsakih 28 dni

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov	Priporočeni potek zdravljenja
zmanjša na $< 25 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ vsaj dvakrat za ≥ 7 dni ali ko se število trombocitov ob poljubnem času vrne na $\geq 50 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka - 1, -2 ali -3)

- *Nevtropenija*

Ko se število nevtrofilcev	Priporočeni potek zdravljenja
zmanjša na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrne na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	prekinite zdravljenje z lenalidomidom nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka - 1, -2 ali -3)

Ukinitev lenalidomida

Bolnikom brez vsaj manjšega eritroidnega odziva v 4 mesecih po uvedbi zdravljenja, ki se dokaže z vsaj 50 % zmanjšanjem potreb po transfuzijah ali če ne dobivajo transfuzij, s porastom hemoglobina za 1 g/dl, ukinite zdravljenje z lenalidomidom.

Limfom plaščnih celic (MCL)

Priporočeni odmerek

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg peroralno enkrat na dan od 1. do 21. dne, v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih.

- *Koraki za zmanjšanje odmerka*

Začetni odmerek	25 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -1	20 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -2	15 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -3	10 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -4	5 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni
Raven odmerka -5	2,5 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni ¹ 5 mg vsak drugi dan od 1. do 21. dne, vsakih 28 dni

¹ – V državah, kjer je na voljo 2,5 mg kapsula.

- *Trombocitopenija*

Ko se število trombocitov zmanjša na < 50 x 10 ⁹ /l	Priporočeni potek zdravljenja
vrne na ≥ 60 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in naredite celotno krvno sliko (CKS) vsaj vsakih 7 dni nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -1)
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 50 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in naredite CKS vsaj vsakih 7 dni
vrne na ≥ 60 x 10 ⁹ /l	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2, -3, -4 ali -5). Odmerka ne zmanjšajte pod raven odmerka -5.

- *Nevtropenija*

Ko se število nevtrofilcev zmanjša na < 1 x 10 ⁹ /l za vsaj 7 dni ali zmanjša na < 1 x 10 ⁹ /l s pridruženo vročino (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ali zmanjša na < 0,5 x 10 ⁹ /l	Priporočeni potek zdravljenja
vrne na ≥ 1 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom in naredite CKS vsaj vsakih 7 dni nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -1)
pri vsakem nadaljnjem zmanjšanju pod 1 x 10 ⁹ /l za vsaj 7 dni ali zmanjšanju na < 1 x 10 ⁹ /l s pridruženo vročino (telesna temperatura ≥ 38,5 °C) ali zmanjšanju na < 0,5 x 10 ⁹ /l	prekinite zdravljenje z lenalidomidom
vrne na ≥ 1 x 10 ⁹ /l	nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom na naslednji nižji ravni odmerka (raven odmerka -2, -3, -4 ali -5). Odmerka ne zmanjšajte pod raven odmerka -5.

Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave

Pri bolnikih z z zdravljenjem povzročnim zagonom rakave bolezni prehodne narave (TFR - *tumour flare reaction*) 1. ali 2. stopnje lahko nadaljujete z lenalidomidom brez prekinitve ali prilagajanja, po presoji zdravnika. Pri bolnikih s TFR 3. ali 4. stopnje prekinite zdravljenje z lenalidomidom, dokler se TFR ne zmanjša na ≤ 1. stopnjo, in bolnike lahko zdravite le za obvladovanje simptomov v skladu s smernicami za zdravljenje 1. in 2. stopnje TFR (glejte poglavje 4.4).

Vse indikacije

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

Pri kožnem izpuščaju 2. ali 3. stopnje je treba razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja z lenalidomidom. Lenalidomid morate ukiniti pri angioedemu, izpuščaju 4. stopnje, eksfoliativnem ali buloznem izpuščaju ali če posumite na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN - toxic epidermal necrolysis) ali reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi sindromi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), in po ukinitvi zdravila zaradi teh reakcij se ne sme več začeti zdravljenja s tem zdravilom.

Posebne populacije

- Pediatrična populacija

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

- Starejši

Farmakokinetični podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.2. Lenalidomid so v kliničnih preskušanjih uporabljali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, starih do 91 let, pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi, starih do 95 let, in pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, starih do 88 let (glejte poglavje 5.1).

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

Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom: bolniki, ki niso primerni za presaditev

Bolnike z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, stare 75 let ali več, je treba skrbno oceniti, preden uvedemo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

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

Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo

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

Mielodisplastični sindromi

Pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi, zdravljenimi z lenalidomidom, niso opazili nobene splošne razlike v varnosti in učinkovitosti med bolniki, starejšimi od 65 let, in mlajšimi bolniki.

Limfom plaščnih celic

Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic, zdravljenih z lenalidomidom, niso ugotovili nobene splošne razlike v varnosti in učinkovitosti med bolniki, stari 65 let ali več, in bolniki, mlajšimi od 65 let.

- Bolniki z okvaro ledvic

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

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic in diseminiranim plazmocitomom, mielodisplastičnimi sindromi ali limfomom plaščnih celic niso potrebne prilagoditve odmerka.

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

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

Diseminirani plazmocitom

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

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

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

Mielodisplastični sindromi

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

* Priporočeni koraki za zmanjšanje odmerka med zdravljenjem in ponovnim začetkom zdravljenja za obvladovanje nevtropenije ali trombocitopenije 3. ali 4. stopnje ali druge toksičnosti 3. ali 4. stopnje, za katere sodimo, da so povezane z lenalidomidom, kot je opisano zgoraj.

Limfom plaščnih celic

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

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

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

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

- **Bolniki z okvaro jeter**

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorilo o nosečnosti

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

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

Merila za ženske, ki niso v rodni dobi

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

- starost ≥ 50 let in naravna amenoreja ≥ 1 leto (amenoreja po zdravljenju raka ali med dojenjem ne izključuje zmožnosti zanositve)

- prezgodnja odpoved jajčnikov, ki jo potrdi specialist ginekolog;
- predhodna bilateralna salpingo-ooforektomija ali histerektomija;
- genotip XY, Turnerjev sindrom, agenezija maternice.

Svetovanje

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

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

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

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

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

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

Kontracepcija

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

Primeri ustreznih kontracepcijskih metod so:

- vsadek;
- intrauterini sistem (IUS), ki sprošča levonorgestrel;
- depo medroksiprogesteronacetat;
- sterilizacija jajcevodov;
- spolni odnosi samo z moškim partnerjem, ki so mu opravili vazektomijo; vazektomijo je treba potrditi z dvema negativnima preiskavama sperme;

- tablete za zaviranje ovulacije le s progesteronom (t.j. dezogestrel).

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

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

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

Test nosečnosti

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

Pred začetkom zdravljenja

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

Sledenje in konec zdravljenja

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

Dodatni previdnostni ukrepi

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

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

Izobraževalna gradiva, omejitve predpisovanja in izdajanja zdravila

Da bi bolnikom pomagali preprečiti izpostavitve ploda lenalidomidu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalno gradivo za zdravnike, v katerem bodo poudarjena opozorila o pričakovani teratogenosti lenalidomida. Zdravniki bodo dajali nasvete o kontracepciji pred začetkom zdravljenja in o potrebi testa nosečnosti. Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, mora opozoriti bolnike in bolnice na pričakovano teratogeno tveganje in na stroge ukrepe preprečevanja nosečnosti, kot so podrobno opisani v programu za preprečevanje nosečnosti, in nuditi bolnicam ustrezno izobraževalno brošuro za bolnike, kartico za bolnika in/ali enakovredno orodje v skladu z nacionalno uveljavljenim sistemom kartice za bolnika. Nacionalno nadzorovan sistem distribucije je bil uveljavljen v sodelovanju z vsemi pristojnimi nacionalnimi organi. Nadzorovani sistem distribucije vključuje uporabo bolnikove kartice in/ali enakovrednega orodja za kontrolo predpisovanja in/ali izdajanja zdravila in zbiranje natančnih podatkov v zvezi z indikacijami, kar omogoča natančno spremljanje

nenamenske uporabe na nacionalnem območju. V idealnem primeru se morajo test nosečnosti, izdaja recepta in izdaja zdravila opraviti na isti dan. Ženskam v rodni dobi se mora lenalidomid izdati v 7 dneh po izdaji recepta in slediti medicinsko nadzorovanemu negativnemu rezultatu testa nosečnosti. Recept za ženske v rodni dobi je lahko veljaven največ 4 tedne, recepti za vse druge bolnike pa so lahko veljavni največ 12 tednov.

Druga posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miokardni infarkt

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

Venski in arterijski tromboembolični dogodki

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

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

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

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

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

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

Nevtropenija in trombocitopenija

Nevtropenija in trombocitopenija sta med glavnimi toksičnimi učinki, ki omejujejo odmerjanje lenalidomida. Za spremljanje citopenij je treba na začetku odmerjanja, prvih 8 tednov zdravljenja z lenalidomidom vsak teden in nato vsak mesec opraviti celotno krvno sliko, vključno s številom

limfocitov in diferencialno krvno sliko, številom trombocitov, hemoglobinom in hematokritom. Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic je spremljanje potrebno v 3. in 4. ciklu vsaka 2 tedna, nato pa v začetku vsakega cikla. Morda bo treba zmanjšati odmerek lenalidomida (glejte poglavje 4.2).

V primeru nevtropenije mora zdravnik upoštevati možnost uporabe rastnih faktorjev pri obravnavi bolnika. Bolnikom je treba svetovati, da o febrilnih epizodah nemudoma obvestijo zdravnika.

Za bolnike in zdravnike velja nasvet, naj bodo pozorni na znake in simptome krvavitev, vključno s petehijami in epistakso, posebno še pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo krvavitev (glejte poglavje 4.8, Hemoragične bolezni).

Pri sočasni uporabi lenalidomida in drugih mielosupresivnih zdravil moramo biti previdni.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kombinacija lenalidomida z melfalanom in prednizonom v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z večjo incidenco nevtropenije 4. stopnje

(34,1 % bolnikov v skupini z melfalanom, prednizonom in lenalidomidom, ki jim je sledil lenalidomid [MPR+R] in skupini z melfalanom, prednizonom in lenalidomidom, ki jim je sledil placebo [MPR+p], v primerjavi s 7,8 % bolnikov, zdravljenih z MPp+p; glejte poglavje 4.8). Epizode febrilne nevtropenije 4. stopnje so opazili redko (1,7 % bolnikov, zdravljenih z MPR+R/MPR+p v primerjavi z 0,0 % bolnikov, zdravljenih z MPp+p; glejte poglavje 4.8).

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

- Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo

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

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

- Mielodisplastični sindromi

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

- Limfom plaščnih celic

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

Bolezni ščitnice

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

Periferna nevropatija

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

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

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

Tumorsko breme

- Limfom plaščnih celic

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

Zgodnja smrt

V študiji MCL-002 se je v celoti jasno zvečala incidenca zgodnjih (v 20 tednih) smrti. Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom v izhodišču je tveganje zgodnje smrti večje, v skupini z lenalidomidom je bilo 16/81 (20 %) zgodnjih smrti, v kontrolni skupini pa 2/28 (7 %). V 52 tednih sta bili ustrezni številki 32/81 (40 %) in 6/28 (21 %) (glejte poglavje 5.1).

Neželeni dogodki

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

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

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

Z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave

- Limfom plaščnih celic

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

Alergijske reakcije

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

Hude kožne reakcije

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

Intoleranca za laktozo

Kapsule Revlimid vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za glukozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Druge primarne malignosti

V kliničnih preskušanjih predhodno zdravljenih bolnikov s plazmocitomom, ki so prejeli lenalidomid/deksametazon, so opazili povečanje drugih primarnih malignosti (SPM – *second primary malignancies*) (3,98 na 100 oseb-let) v primerjavi s kontrolnimi skupinami (1,38 na 100 oseb-let).

Neinvazivne druge primarne malignosti so sestavljali bazalnocelični ali ploščatocelični karcinom kože. Večina invazivnih SPM so bile malignosti s čvrstimi tumorji.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Kariotip

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

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

- Status TP53

Mutacija TP53 je prisotna pri 20 % do 25 % bolnikov z MDS z manjšim tveganjem del(5q) in je povezana z večjim tveganjem napredovanja v akutno mieloično levkemijo (AML). V post-hoc analizi kliničnega preskušanja lenalidomida pri mielodisplastičnih sindromih z majhnim ali srednjim-1 tveganjem (MDS-004) je bil dveletni delež napredovanja v AML ocenjen na 27,5 % pri bolnikih s pozitivnim IHC-p53 (1 % referenčna vrednost močnega obarvanja jeder z uporabo

imunohistokemičnega ocenjevanja proteina p53, kot nadomestka za mutacijski status TP53) in na 3,6 % pri bolnikih z negativnim IHC-p53 ($p=0,0038$) (glejte poglavje 4.8).

Napredovanje v druge malignosti pri limfomu plaščnih celic

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

Bolezni jeter

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

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

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

Okužba z nevtropenijo ali brez nje

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

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

Nekateri primeri virusne reaktivacije so se končali s smrtjo bolnika.

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

Redko so poročali o reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, ki so prejeli lenalidomid in so bili predhodno okuženi z virusom hepatitisa B (HBV). Nekateri od teh primerov so napredovali v akutno odpoved jeter, zaradi katere so ukinili lenalidomid in uvedli ustrezno protivirusno zdravljenje. Status virusa hepatitisa B je treba ugotoviti pred začetkom zdravljenja z lenalidomidom. Za bolnike, ki imajo pozitiven test okužbe s HBV, priporočajo posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Previdnost je potrebna, kadar uporabljamo lenalidomid pri bolnikih, ki so bili predhodno okuženi s HBV, vključno z bolniki, ki so anti-HBc pozitivni, a HBsAg negativni. Te bolnike je treba ves čas zdravljenja skrbno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV.

- Bolniki z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom

Intoleranca (neželeni dogodki 3. ali 4. stopnje, resni neželeni dogodki, prekinitvev zdravljenja) se je pogosteje pojavljala pri bolnikih, starejših od 75 let, s stadijem III ISS, ECOG PS ≤ 2 ali CLcr <60 ml/min, kadar so prejeli lenalidomid v kombinaciji. Bolnike morate skrbno oceniti glede

njihove sposobnosti prenašanja lenalidomida v kombinaciji, z upoštevanjem starosti, stadija III ISS, ECOG PS \leq 2 ali CLcr $<$ 60 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Katarakta

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Peroralna kontracepcijska sredstva

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

Varfarin

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

Digoksin

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

Statini

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

Deksametazon

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

Interakcije z zaviralci P-glikoproteina (P-gp)

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

Nosečnost

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Pri določanju neželenih učinkov v študiji CALGB 100104 so uporabili konzervativen pristop. Neželeni učinki, opisani v preglednici 1, so obsegali učinke po velikih odmerkih melfalana in ASCT ter dogodke iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja. V drugi analizi so ugotovili dogodke, ki so se pojavili po začetku vzdrževalnega zdravljenja, in kaže, da so pogostnosti, navedene v preglednici 1, morda višje od dejanskih pogostnosti, ugotovljenih v obdobju vzdrževalnega zdravljenja. V študiji IFM 2005-02 so bili neželeni učinki samo iz obdobja vzdrževalnega zdravljenja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo

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

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

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

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

Mielodisplastični sindromi

Celotni varnostni profil lenalidomida pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi temelji na podatkih skupno 286 bolnikov iz ene študije faze II in ene študije faze III (glejte poglavje 5.1). V študiji faze II se je vseh 148 bolnikov zdravilo z lenalidomidom. V študiji faze III je 69 bolnikov prejelo

lenalidomid 5 mg, 69 bolnikov lenalidomid 10 mg in 67 bolnikov placebo med dvojno slepo fazo študije.

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

Med resnimi neželenimi učinki so:

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

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

Limfom plaščnih celic

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

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

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

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

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

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

Med 1. ciklom zdravljenja so ukiniteli zdravljenje 11/81 (14 %) bolnikom z velikim tumorskim bremenom v skupini z lenalidomidom in 1/28 (4 %) bolniku v kontrolni skupini. Glavni razlog za ukinitve zdravljenja bolnikov z velikim tumorskim bremenom v 1. ciklu zdravljenja v skupini z lenalidomidom so bili neželeni dogodki, 7/11 (64 %).

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

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

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

Povzetek za monoterapijo pri DP v obliki preglednice

Naslednja preglednica vsebuje podatke, zbrane med študijami NDDP pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena ASCT, zdravljenih z vzdrževalnim zdravljenjem z lenalidomidom. Podatki niso bili prilagojeni glede na daljše trajanje zdravljenja v skupinah z lenalidomidom, ki so ga dajali do

napredovanja bolezni, v primerjavi s skupinami s placebom v ključnih študijah diseminiranega plazmocitoma (glejte poglavje 5.1).

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

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

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

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

* Se nanaša samo na resne neželene učinke

[^] Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov

^a "Pljučnice", kombiniran izraz za neželene dogodke, vključuje naslednje preferenčne izraze (PT – preferred terms): bronhopnevmonija, lobarna pnevmonija, pnevmonija Pneumocystis jiroveci, pnevmonija, pnevmonija klebsiela, pnevmonija legionela, mikoplazmatska pnevmonija, pnevmokokna pnevmonija, streptokokna pnevmonija, virusna pnevmonija, pljučna bolezen, pnevmonitis.

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

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

^d "Globoka venska tromboza", kombiniran izraz za neželene dogodke vključuje naslednje PT: globoka venska tromboza, tromboza, venska tromboza.

Povzetek za kombinirano zdravljenje DP v obliki preglednice

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

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

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

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

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

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

[^]Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

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

+ Nanaša se samo na resne neželene učinke zdravila.

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

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

Povzetek za monoterapijo v obliki preglednice

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

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

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

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

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

[^] Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

[◊] Neželeni dogodki, o katerih so v kliničnih preskušanjih pri mielodisplastičnih sindromih poročali kot o resnih.

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

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

Algoritem, ki so ga uporabili pri mielodisplastičnih sindromih:

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

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

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

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

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

[◊]Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

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

Algoritem, ki so ga uporabili pri limfomu plaščnih celic:

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

Povzetek neželenih učinkov v obdobju trženja v obliki preglednice

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

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

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

Organski sistem / preferenčni izraz	Vsi neželeni učinki/pogostnost	Neželeni učinki 3.-4. stopnje / pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>neznana pogostnost</u> akutna odpoved jeter [^] , toksični hepatitis [^] , citolitični hepatitis [^] , holestatični hepatitis [^] , mešani citolitični/holestatični hepatitis [^]	<u>neznana pogostnost</u> akutna odpoved jeter [^] , toksični hepatitis [^]
Bolezni kože in podkožja		<u>občasni</u> angioedema <u>redki</u> Stevens-Johnsonov sindrom [^] , toksična epidermalna nekroliza [^] <u>neznana pogostnost</u> levkocitoklastični vaskulitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi [^]

[^] Glejte poglavje 4.8 opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Teratogenost

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

Nevtropenija in trombocitopenija

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

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

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

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

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

Kombinacija lenalidomida z deksametazonom v majhnem odmerku pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom je povezana z manjšo pogostnostjo trombocitopenije 3. in 4. stopnje (8,1 % pri Rd in Rd18) v primerjavi z MPT (11 %).

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

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

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

- Diseminirani plazmocitom: bolniki z vsaj eno predhodno terapijo

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

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

- Bolniki z mielodisplastičnimi sindromi

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

- Bolniki z limfomom plaščnih celic

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

Venska tromboembolija

Zvečano tveganje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) je povezano z uporabo kombinacije lenalidomida z deksametazonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom in v manjšem obsegu pri bolnikih, zdravljenih z lenalidomidom v kombinaciji z melfalanom in prednizonom ali pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, mielodisplastičnimi sindromi in limfomom plaščnih celic, zdravljenimi z monoterapijo z lenalidomidom (glejte poglavje 4.5).

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

Miokardni infarkt

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

Krvavitve

Krvavitve so navedene pod več organskimi sistemi: bolezn krvi in limfatičnega sistema; bolezn živčevja (intrakranialna krvavitev); bolezn dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora (epistaksa); bolezn prebavil (krvavitve iz dlesni, krvavitve iz hemoroidov, krvavitve iz rektuma); bolezn sečil (hematurija); poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih (kontuzija) in žilne bolezn (ekhimoz).

Alergijske reakcije

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

Hude kožne reakcije

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

Druge primarne malignosti

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

Akutna mieloična levkemija

- Diseminirani plazmocitom

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

- Mielodisplastični sindromi

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

Bolezni jeter

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

Rabdomioliza

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

Bolezni ščitnice

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

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

V študiji MCL-002 je imelo z zdravljenjem povzročeni zagon rakave bolezni prehodne narave (TFR) približno 10 % bolnikov, zdravljenih z lenalidomidom, v primerjavi z 0 % v kontrolni skupini. Večina primerov se je pojavila v 1. ciklu, za vse so ocenili, da so povezani z zdravljenjem in večina poročil je bila 1. ali 2. stopnje. Pri bolnikih z visokim MIPI v času diagnoze ali z masivno boleznijo (vsaj ena lezija, ki meri ≥ 7 cm po najdaljšem premeru) v izhodišču lahko obstaja tveganje za TFR. V študiji MCL-002 so poročali o sindromu tumorske lize pri enem bolniku v vsaki od obeh skupin zdravljenja. V podporni študiji MCL-001 je imelo TFR približno 10 % preskušancev; vsa poročila so govorila o resnosti 1. ali 2. stopnje in za vse so ocenili, da so povezani z zdravljenjem. Večina dogodkov se je pojavila v 1. ciklu. V študiji MCL-001 ni bilo poročil o sindromu tumorske lize (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost lenalidomida so ocenili v petih študijah faze III pri novo diagnosticiranem diseminiranem plazmocitomu, v dveh študijah faze III pri ponovljenem, na zdravljenje neodzivnem diseminiranem plazmocitomu, v eni študiji faze III in eni študiji faze II pri mielodisplastičnih sindromih in v eni študiji faze II pri limfomu pláščnih celic, kot je opisano v nadaljevanju.

Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom

- Vzdrževalno zdravljenje z lenalidomidom pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena ASCT
Učinkovitost in varnost vzdrževalnega zdravljenja z lenalidomidom so ocenili v dveh multicentričnih randomiziranih dvojno slepih študijah faze III z dvema skupinama in paralelnimi skupinami, kontroliranih s placebom: CALGB 100104 in IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

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

Preglednica 6: Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

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

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje tveganja; maks = maksimum; min = minimum; NE = ni mogoče oceniti; OS = celokupno preživetje;

PFS = obdobje brez napredovanja bolezni; SE = standardna napaka

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni

^b 95 % IZ okrog mediane.

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

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

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

^f Mediana spremljanja po ASCT za vse preživele bolnike.

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

IFM 2005-02

Primerni so bili bolniki, ki so bili ob postavitvi diagnoze stari < 65 let, pri katerih so opravili ASCT in so dosegli vsaj stabilen odgovor bolezni v času hematološkega okrevanja. Bolnike so randomizirali v

razmerju 1:1 na vzdrževalno zdravljenje bodisi z lenalidomidom ali placebom. Po 2 ciklih konsolidacije z lenalidomidom (25 mg/dan, od 1. do 21. dne v 28-dnevnem ciklu) je bil vzdrževalni odmerek 10 mg enkrat na dan od 1. do 28. dne v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih (zvečan na do 15 mg enkrat na dan po 3 mesecih, če ni bilo toksičnosti, ki bi omejevala odmerek), zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni.

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

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

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

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

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

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

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

Bolniki v skupinah Rd in Rd18 so jemali lenalidomid 25 mg enkrat na dan od 1. do 21. dne 28-dnevnih ciklov v skladu s protokolom skupine. Deksametazon 40 mg so prejeli enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dne vsakega 28-dnevnega cikla. Začetni odmerek in shema odmerjanja za Rd in Rd18 so prilagodili starosti in funkciji ledvic (glejte poglavje 4.2). Bolniki, starejši od 75 let, so prejeli odmerek deksametazona 20 mg enkrat na dan 1., 8., 15. in 22. dne vsakega 28-dnevnega cikla. Vsi bolniki so med študijo prejeli profilaktično antikoagulacijo terapijo (heparin majhne molekulske mase, varfarin, heparin, acetilsalicilno kislino v majhnem odmerku).

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

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

Preglednica 7. Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (meseči)			
Mediana ^a časa PFS, meseči (95 % IZ) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
Rd proti MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd proti Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 proti MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (meseči)			
Mediana ^a časa PFS2, meseči (95 % IZ) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
Rd proti MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd proti Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 proti MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Celokupno preživetje (meseči)			
Mediana ^a časa OS, meseči (95 % IZ) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % IZ] ^c ; vrednost p ^d			
Rd proti MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd proti Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 proti MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Spremljanje (meseči)			
Mediana ^f (min, maks): vsi bolniki	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor plazmocitoma^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
celokupni odgovor: CR, VGPR, ali PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora – (meseči)^h			
Mediana ^a (95 % IZ) ^b	35,0 (27,9 ; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

^b 95 % IZ okrog mediane.

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

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

^e Končni cilj raziskave (PFS2).

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

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

^h Datum zaključka zbiranja podatkov 24. maj 2013.

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

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

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

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

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

Preglednica 8. Povzetek celokupnih podatkov o učinkovitosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS, kot ga je ocenil raziskovalec – (meseči)			
Mediana ^a časa PFS, meseči (95 % IZ)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R proti MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p proti MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (meseči)^{2a}			
Mediana ^a časa PFS2, meseči (95 % IZ)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R proti MPR+p	0,77 (0,59 ; 1,02); 0,065		
MPR+p proti MPp +p	0,92 (0,71 ; 1,19); 0,051		
Celokupno preživetje (meseči)			
Mediana ^a časa OS, meseči (95 % IZ)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95 % IZ]; vrednost p			
MPR+R proti MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R proti MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p proti MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Spremljanje (meseči)			

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
mediana (min, maks): vsi bolniki	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odgovor plazmocitoma po oceni raziskovalca n (%)			
popolni odgovor (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
delni odgovor (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
stabilna bolezen (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
odgovora ni mogoče oceniti (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora po oceni raziskovalca (CR+PR) – (meseci)			
mediana ^a (95 % IZ)	26,5 (19,4 ; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

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

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

^a Mediana temelji na Kaplan-Meierjevi oceni.

[‡] PFS2 (končni cilj raziskave) je bilo definirano za vse bolnike (ITT) kot čas od randomizacije do začetka 3. linije zdravljenja plazmocitoma (AMT) ali smrti za vse randomizirane bolnike.

Podporne študije novo diagnosticiranega diseminiranega plazmocitoma

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

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

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

Diseminirani plazmocitom z vsaj eno predhodno terapijo

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

V obeh študijah so bolniki v skupini, ki je prejela lenalidomid/deksametazon (len/deks), od 1. do 21. dne enkrat na dan jemali 25 mg lenalidomida peroralno ter ustrezno kapsulo s placebom enkrat na dan od 22. do 28. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Bolniki v skupini, ki je prejela placebo/deksametazon (placebo/deks), so jemali eno kapsulo s placebom od 1. do 28. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Bolniki v obeh skupinah zdravljenja so v prvih 4 ciklih zdravljenja jemali 40 mg deksametazona enkrat na dan od 1. do 4. dne, od 9. do 12. dne in od 17. do 20. dne v vsakem 28-dnevem ciklu. Po prvih 4 ciklih zdravljenja je bil odmerek deksametazona zmanjšan na 40 mg

peroralno enkrat na dan od 1. do 4 dne v vsakem 28-dnevem ciklu. V obeh študijah je zdravljenje trajalo do napredovanja bolezni. V obeh študijah so bile dovoljene prilagoditve odmerka glede na klinične in laboratorijske ugotovitve.

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

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

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

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

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

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

Končni cilj	len/deks (n=353)	placebo/deks (n=351)	
Čas do dogodka			HR [95 % IZ], vrednost p ^a
Mediana časa do napredovanja bolezni [95 % IZ], tedni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Mediana obdobja brez napredovanja bolezni [95 % IZ], tedni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001

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

a: Dvostranski test log rank za primerjavo krivulj preživetja med zdravljenima skupinama.

b: Dvostranski test hi-kvadrat s popravkom kontinuitete.

Mielodisplastični sindromi

Učinkovitost in varnost lenalidomida so ocenjevali pri bolnikih z anemijo, odvisno od transfuzij, zaradi mielodisplastičnega sindroma z majhnim ali srednjim-1 tveganjem, povezano s citogenetsko nepravilnostjo – delecijo 5q – z drugimi citogenetskimi nepravilnostmi ali brez njih, v dveh glavnih študijah: multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze III s tremi skupinami dveh odmerkov peroralnega lenalidomida (10 mg in 5 mg) v primerjavi s placebom (MDS-004); in multicentrični odprti študiji faze II z eno skupino lenalidomida (10 mg) (MDS-003).

Rezultati, predstavljeni v nadaljevanju, predstavljajo populacijo, namenjeno za zdravljenje, ki so jo proučevali v MDS-003 in MDS-004; rezultati podskupine z izolirano nepravilnostjo del(5q) pa so prikazani tudi ločeno.

V študiji MDS-004, v kateri so enakomerno razporedili 205 bolnikov, ki so prejeli lenalidomid v odmerkih 10 mg in 5 mg ali placebo, je analizo primarne učinkovitosti predstavljala primerjava stopenj odgovorov neodvisnosti od transfuzij v skupinah z 10 mg in 5 mg lenalidomida in v skupini s placebom (dvojno slepa faza 16 do 52 tednov in odprta faza do celotnega trajanja 156 tednov). Bolnikom brez znakov vsaj manjšega eritroidnega odziva po 16 tednih, so zdravljenje ukinili. Bolniki, ki so imeli znake vsaj manjšega eritroidnega odziva, so lahko nadaljevali z zdravljenjem do eritroidnega recidiva, napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, ki so na začetku prejeli placebo ali 5 mg lenalidomida, in niso dosegli vsaj manjšega eritroidnega odziva po 16 tednih zdravljenja, so smeli zamenjati placebo s 5 mg lenalidomida ali nadaljevati zdravljenje z večjim odmerkom lenalidomida (5 mg do 10 mg).

V študiji MDS-003, v kateri je 148 bolnikov prejelo lenalidomid v odmerku 10 mg, je analizo primarne učinkovitosti predstavljalo ovrednotenje učinkovitosti zdravljenja z lenalidomidom za doseganje hematopoetskega izboljšanja pri preskušancih z mielodisplastičnimi sindromi z majhnim ali srednjim-1 tveganjem.

Preglednica 10. Povzetek rezultatov učinkovitosti – študiji MDS-004 (dvojno slepa faza) in MDS-003, populacija, namenjena za zdravljenje

Končni cilj	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Neodvisnost od transfuzij (≥ 182 dni) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Neodvisnost od transfuzij (≥ 56 dni) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Mediana časa do neodvisnosti od transfuzij (tedni)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana trajanja neodvisnosti od transfuzij (tedni)	ND [∞]	ND	ND	114,4
Mediana porasta Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Preskušanci, zdravljeni z lenalidomidom 10 mg 21 dni v 28-dnevnih cikliih.

^{††} Preskušanci, zdravljeni z lenalidomidom 5 mg 28 dni v 28-dnevnih cikliih.

* Večina bolnikov, ki so prejeli placebo, je prenehala z dvojno slepim zdravljenjem zaradi neučinkovitosti po 16 tednih zdravljenja, preden je vstopila v odprto fazo.

Povezana s porastom Hgb \geq 1 g/dl.

∞ Ni doseženo (t.j., mediana ni bila dosežena).

V MDS-004 je primarni končni cilj neodvisnosti od transfuzij (>182 dni) dosegel značilno večji delež bolnikov z mielodisplastičnimi sindromi, ki so prejeli lenalidomid 10 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (55,1 % proti 6,0 %). Med 47 bolniki z izolirano citogenetsko nepravilnostjo del(5q), zdravljenimi z lenalidomidom 10 mg, je 27 bolnikov (57,4 %) doseglo neodvisnost od transfuzij rdečih krvnih celic.

Mediana časa do neodvisnosti od transfuzij v skupini z lenalidomidom 10 mg je bila 4,6 tedna. Mediana trajanja neodvisnosti od transfuzij v nobeni skupini zdravljenja ni bila dosežena, a bi za preskušance, zdravljene z lenalidomidom, morala preseči 2 leti. Mediana porasta hemoglobina (Hgb) od izhodišča v skupini z 10 mg je bila 6,4 g/dl.

Med dodatnimi končnimi cilji študije so bili citogenetski odziv (v skupini z 10 mg so opazili večje oziroma manjše citogenetske odzive pri 30,0 % oziroma 24,0 % preskušancev), ocena z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQoL - *Health Related Quality of Life*) in napredovanje v akutno mieloično levkemijo. Rezultati citogenetskega odziva in HRQoL so bili skladni z rezultati primarnega končnega cilja in so kazali v korist zdravljenja z lenalidomidom v primerjavi s placebom.

V MDS-003 je neodvisnost od transfuzij (>182 dni) dosegel velik delež bolnikov z mielodisplastičnimi sindromi, ki so prejeli lenalidomid 10 mg (58,1 %). Mediana časa do neodvisnosti od transfuzij je bila 4,1 tedna. Mediana trajanja neodvisnosti od transfuzij je bila 114,4 tedna. Mediana porasta hemoglobina (Hgb) je bila 5,6 g/dl. Večje oziroma manjše citogenetske odzive so opazili pri 40,9 % oziroma 30,7 % preskušancev.

Velik delež preskušancev, vključenih v MDS-003 (72,9 %) in MDS-004 (52,7 %), je predhodno prejel sredstva za spodbujanje eritropoeze.

Limfom plaščnih celic

Učinkovitost in varnost lenalidomida so ocenjevali pri bolnikih z limfomom plaščnih celic v multicentrični randomizirani odprti študiji faze II v primerjavi z monoterapijo z zdravilom po izbiri raziskovalca pri bolnikih, ki so bili neodzivni na svojo zadnjo shemo zdravljenja ali pri katerih se je bolezen enkrat do trikrat ponovila (študija MCL-002).

Vključili so bolnike, ki so bili stari vsaj 18 let in so imeli histološko dokazano bolezen limfom plaščnih celic, merljivo s CT. Bolniki so morali prejeti ustrezno predhodno zdravljenje z vsaj eno predhodno kombinirano kemoterapevtsko shemo. Prav tako so morali bolniki biti v času vključitve v študijo neprimerni za intenzivno kemoterapijo in/ali presaditev. Bolniki so bili randomizirani v skupino z lenalidomidom ali kontrolno skupino v razmerju 2:1. Raziskovalčevo izbrano zdravljenje je bilo izbrano pred randomizacijo, in sicer je šlo za monoterapijo s klorambucilom, citarabinom, rituksimabom, fludarabinom ali gemcitabinom.

Lenalidomid so dajali peroralno v odmerku 25 mg enkrat na dan prvih 21 dni (od 1. – 21. dne), v ponavljajočih se 28-dnevnih ciklih do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki z zmerno insuficienco ledvic so prejeli manjši začetni odmerek lenalidomida 10 mg na dan po enakem razporedu.

Izhodiščne demografske značilnosti so bile primerljive med skupino z lenalidomidom in kontrolno skupino. Mediana starosti obeh populacij bolnikov je bila 68,5 let s primerljivim razmerjem med moškimi in ženskami. Stanje delazmožnosti po ECOG je bilo primerljivo med obema skupinama, prav tako število predhodnih terapij.

Primarni cilj za dokaz učinkovitosti v študiji MCL-002 je bilo obdobje brez napredovanja bolezni (PFS).

Rezultate učinkovitosti za populacijo, namenjeno za zdravljenje (ITT - *Intent-to-Treat*), je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC - *Independent Review Committee*). Predstavljeni so v preglednici v nadaljevanju.

Preglednica 11. Povzetek rezultatov učinkovitosti – študija MCL-002, populacija, namenjena za zdravljenje

	Skupina z lenalidomidom N = 170	Kontrolna skupina N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [95 % IZ]^b (tedni)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvenčno HR [95 % IZ]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
sekvenčni test log-rank, vrednost p ^e	0,004	
Odziv^a, n (%)		
Popolni odgovor (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
delni odgovor (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
stabilna bolezen (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
napredujoča bolezen (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
ni bilo narejeno/manjka	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % IZ]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7)^d [5,02; 19,37]
vrednost p ^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % IZ]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
vrednost p ^e	0,043	
Trajanje odziva, mediana^a [95 % IZ] (tedni)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Celokupno preživetje		
HR [95 % IZ]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
test log-rank, vrednost p	0,520	

IZ = interval zaupanja; CRR = stopnja popolnega odgovora; CR = popolni odgovor; CRu = nepotrjen popolni odgovor DMC = odbor za spremljanje podatkov; ITT = namen zdravljenja; HR = razmerje ogroženosti; KM = Kaplan-Meier; MIPI = mednarodni prognostični indeks limfoma pláščnih celic; NA = ni navedbe; ORR = stopnja celokupnega odgovora; PD = napredujočabolezni; PFS = obdobje brez napredovanja bolezni; PR = delni odgovor; SCT = presaditev matičnih celic; SD = stabilna bolezen; SE = standardna napaka.

^a Mediana je temeljila na KM oceni.

^b Razpon je bil izračunan kot 95 % IZ okrog mediane časa preživetja.

^c Povprečje in mediana sta univariatna statistična podatka brez prilagajanja za cenzuriranje.

^d Stratifikacijske spremenljivke so vključevale čas od postavitve diagnoze do prvega odmerka (< 3 leta in ≥ 3 leta), čas od zadnje predhodne sistemske antilimfomske terapije do prvega odmerka (< 6 mesecev in ≥ 6 mesecev), predhodna SCT (da ali ne) in MIPI v izhodišču (majhno, srednje in veliko tveganje).

^e Sekvenčni test je temeljil na statistiki utežnega povprečja testa log-rank z uporabo nestratificiranega testa log-rank za zvečanje velikosti vzorca in nestratificiranega testa log-rank primarne analize. Uteži so bile določene na podlagi opazovanih dogodkov v času tretjega sestanka DMC in so temeljile na razliki med opazovanimi in pričakovanimi dogodki v času primarne analize. Prikazana sta pridruženo sekvenčno HR in ustrezni 95 % IZ.

V študiji MCL-002 v populaciji ITT se je v celoti vidno zvečala incidenca smrti v 20 tednih v skupini z lenalidomidom 22/170 (13 %) proti 6/84 (7 %) v kontrolni skupini. Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom sta bili ustrezni številki 16/81 (20 %) in 2/28 (7 %) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

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

Analize populacijske farmakokinetike kažejo, da je hitrost peroralne absorpcije lenalidomida pri bolnikih z MM, MDS in MCL podobna.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija in izločanje

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

Študije *in vitro* kažejo, da lenalidomid ni substrat humanega proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP - breast cancer resistant protein), prenašalcev (MRP - multidrug resistance protein) MRP1, MRP2 ali MRP3, prenašalcev organskih anionov (OAT - organic anion transporter) OAT1 in OAT3, polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion transporting polypeptide 1B1), prenašalcev organskih kationov (OCT - organic cation transporters) OCT1 in OCT2, proteina MATE1 (MATE - multidrug and toxin extrusion protein) in prenašalcev organskih kationov (OCTN - organic cation transporters novel) OCTN1 in OCTN2.

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

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

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

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

Starejši ljudje

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Drugi intrinzični dejavniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri opicah, ki so jim dajali lenalidomid v odmerkih od 0,5 do 4 mg/kg/dan, so izvedli študijo embriofetalnega razvoja. Ugotovitve te študije kažejo, da lenalidomid povzroča zunanje malformacije, vključno z neperforiranim anusom in malformacijami zgornjih in spodnjih udov (ukrivljene, skrajšane, malformirane, malrotirane in/ali manjkajoče dele udov, oligo in/ali polidaktilijo) pri mladičih samic opic, ki so med nosečnostjo prejemale to zdravilno učinkovino.

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

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

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Revlimid 7,5 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

Revlimid 15 mg trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

Tiskarsko črnilo

šelak
propilenglikol
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polivinilklorida (PVC) / poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / aluminijeve folije, ki vsebujejo po 7 trdih kapsul.

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

Pakiranje po 7 ali 21 kapsul. Morda ni na voljo vseh navedenih pakiranj.

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

Pakiranje po 21 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

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

Revlimid 2,5 mg trde kapsule

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg trde kapsule

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg trde kapsule

EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg trde kapsule

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg trde kapsule

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg trde kapsule

EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg trde kapsule

EU/1/07/391/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. junij 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 16. februar 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Velika Britanija

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora o podrobnostih sistema za nadzorovano distribucijo dogovoriti s pristojnimi nacionalnimi organi in izvajati ta program na državni ravni, da tako zagotovi naslednje:

- pred prihodom zdravila na trg morajo vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati zdravilo Revlimid, in vsi farmacevti, ki bodo izdajali zdravilo Revlimid, prejeti Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, kot je opisano spodaj;
 - pred predpisovanjem (in kjer je ustrezno, in v dogovoru s pristojnimi nacionalnimi organi, pred izdajanjem) bodo vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati (in izdajati) zdravilo Revlimid, prejeli paket s podatki za zdravnike, ki vsebuje naslednje:
 - izobraževalni paket za zdravstvene delavce,
 - izobraževalne brošure za bolnike,
 - kartice za bolnika,
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), navodilo za uporabo in označevanje.
2. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvajati program za preprečevanje nosečnosti (PPN) v vsaki državi članici. Podrobnosti PPN bodo dogovorjene s pristojnimi nacionalnimi organi in pripravljene pred prihodom zdravila na trg.
 3. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnimi nacionalnimi organi v vsaki državi članici dogovoriti o končnem besedilu Neposrednega obvestila za zdravstvene delavce in vsebinah paketa s podatki za zdravnike ter zagotoviti, da gradiva vsebujejo ključne elemente, kot je opisano spodaj.
 4. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora dogovoriti o izvajanju sistema kartic za bolnika v vsaki državi članici.
 5. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora tudi dogovoriti v vsaki državi članici:
 - o podrobnostih izvajanja študije o varnosti zdravila za indikacijo MDS po pridobitvi dovoljenja za promet (MDS PASS).

Ključni elementi, ki morajo biti vsebovani

Neposredno obvestilo za zdravstvenime delavcem

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce pred prihodom zdravila na trg naj sestoji iz dveh delov:

- osrednjega besedila, ki ga odobri Odbor za uporabo zdravila za v humani medicini (CHMP);
- za državo značilnih zahtev, s soglasjem pristojnega nacionalnega organa, glede:
 - distribucije zdravila,
 - zagotovitve izvajanja vseh ustreznih ukrepov pred izdajanjem zdravila Revlimid.

Izobraževalni paket za zdravstvene delavce

Izobraževalni paket za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje elemente:

- povzetek podatkov o lenalidomidu in indikacijah, za katere je odobren;
- odmerjanje;
- navedbo najdaljšega obdobja predpisovanja zdravila:
 - 4 tedne za ženske v rodni dobi,
 - 12 tednov za moške in ženske, ki niso v rodni dobi,
- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti zaradi teratogenosti lenalidomida pri IIGlih in pričakovanega teratogenega učinka lenalidomida na človeka, vključno s povzetkom rezultatov študije CC-5013-TOX-004;
- zahteve, ki jih morajo zdravstveni delavci upoštevati pri predpisovanju zdravila Revlimid:
 - potrebo po obsežnem posvetu in svetovanju bolnikov,
 - bolniki morajo biti sposobni upoštevati zahteve za varno uporabo zdravila Revlimid,
 - bolnikom je treba priskrbeti ustrezno izobraževalno brošuro in bolnikovo žepno kartico;
- varnostne nasvete, primerne za vse bolnike:
 - odstranjevanje odvečnega zdravila,

- lokalne, za državo značilne dogovore glede predpisovanja in izdajanja zdravila Revlimid,
- opis tveganja z zdravljenjem povzročene zagona rakave bolezni prehodne narave pri bolnikih z MCL,
- opis tveganja napredovanja v AML pri bolnikih z MDS, vključno z deleži napredovanja iz kliničnih preskušanj,
- opis tveganja SPM;
- opis PPN in razvrstitev bolnikov po spolu in zmožnosti zanositve:
 - algoritem za izvajanje PPN,
 - opredelitev žensk v rodni dobi (ŽRD), in ukrepov, ki jih morajo zdravniki izvajati, kadar niso prepričani;
- varnostne nasvete za ženske v rodni dobi:
 - potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
 - opis PPN,
 - potrebo po ustrezni kontracepciji (tudi, če ima ženska amenorejo) in opredelitev ustrezne kontracepcije,
 - režim testov nosečnosti:
 - svetovanje o ustreznih testih,
 - pred začetkom zdravljenja,
 - med zdravljenjem, glede na kontracepcijsko metodo,
 - po končanem zdravljenju;
 - potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja z zdravilom Revlimid pri sumu na nosečnost,
 - potrebo po takojšnjem obveščanju lečečega zdravnika pri sumu na nosečnost;
- varnostne nasvete za moške:
 - potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti,
 - potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo):
 - med zdravljenjem z zdravilom Revlimid,
 - še en teden po zadnjem odmerku,
 - če partnerica zanosi, medtem ko bolnik jemlje zdravilo Revlimid ali kmalu po prenehanju jemanja zdravila Revlimid, mora takoj obvestiti lečečega zdravnika;
- zahteve v primeru nosečnosti:
 - navodila za takojšnjo prekinitve zdravljenja z zdravilom Revlimid pri sumu na nosečnost pri ženskah v rodni dobi,
 - potrebo po napotitvi k zdravniku specialistu za teratologijo ali zdravniku z izkušnjami v teratologiji zaradi diagnoze, ocene in svetovanja,
 - kontaktne podatke za poročanje kakršnegakoli suma na nosečnost,
 - obrazec za poročanje nosečnosti;
- kontrolni seznam za zdravnike, ki zagotavlja, da je bil bolnik deležen ustreznega svetovanja o zdravljenju, kontracepcijskih metodah in preprečevanju nosečnosti, ki ustreza spolu in statusu zmožnosti zanositve:
- podrobnosti MDS PASS s poudarkom na dejstvu, da morajo zdravstveni delavci pred začetkom predpisovanja zdravila Revlimid vključiti bolnike z MDS v PASS;
- obrazce za poročanje o neželenih učinkih.

Izobraževalne brošure za bolnike

Izobraževalne brošure za bolnike naj bodo treh vrst:

- brošure za ženske v rodni dobi;
- brošure za ženske, ki niso v rodni dobi;
- brošure za moške bolnike.

Vse brošure za bolnike morajo vsebovati naslednje elemente:

- opozorilo, da je lenalidomid teratogen pri IIGlih in se pričakuje teratogenost pri človeku;
- opis bolnikove žepne kartice in razlago, zakaj je nujna;

- napotke za odstranjevanje odvečnega zdravila;
- smernice za ravnanje z lenalidomidom za bolnike, skrbnike in družinske člane;
- nacionalne in druge ustrezne dogovore glede predpisovanja in izdajanja zdravila Revlimid;
- opozorilo, da bolnik ne sme dajati zdravila Revlimid nobeni drugi osebi;
- opozorilo, da bolnik ne sme darovati krvi;
- opozorilo, da mora bolnik zdravniku poročati o kakršnihkoli neželenih učinkih;
- da se izvaja študija, v kateri se zbirajo podatki o varnosti zdravila in spremlja ustrezna uporaba zdravila; in da se morajo bolniki z MDS pred začetkom zdravljenja z zdravilom Revlimid vključiti v to študijo.

V ustrezni brošuri je treba navesti tudi naslednje informacije:

V brošuri za bolnice v rodni dobi je treba navesti

- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti;
- opis PPN;
- potrebo po ustrezni kontracepciji in opredelitev primerne kontracepcije;
- režim testov nosečnosti:
 - pred začetkom zdravljenja,
 - med zdravljenjem vsake 4 tedne razen v primeru sterilizacije jajcevodov,
 - po končanem zdravljenju;
- potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja z zdravilom Revlimid pri sumu na nosečnost;
- potrebo po takojšnjem obveščanju zdravnika pri sumu na nosečnost.

V brošuri za moške bolnike je treba navesti

- potrebo po izogibanju fetalni izpostavljenosti;
- potrebo po uporabi kondomov, če je spolna partnerica noseča ali ŽRD, ki ne uporablja zanesljive kontracepcije (tudi, če je moški imel vazektomijo):
 - med zdravljenjem z zdravilom Revlimid,
 - še en teden po zadnjem odmerku;
- opozorilo, da mora takoj obvestiti lečečega zdravnika, če partnerica zanosi.

Bolnikova kartica

Bolnikova kartica mora vsebovati naslednje elemente:

- potrditev, da je bil bolnik deležen ustreznega svetovanja;
- dokumentacijo o statusu zmožnosti zanositve;
- datume in rezultate testov nosečnosti.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijski študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) za bolnike z mielodisplastičnimi sindromi (MDS), zdravljene z lenalidomidom, v katerih se bodo zbirali podatki o varnosti glede uporabe lenalidomida pri bolnikih z MDS in spremljala nenamenska uporaba (CC-5013-MDS-010 in CC-5013-MDS-012).</p>	<p>Letne varnostne posodobitve s PSUR-i</p> <p>Končno poročilo o rezultatih študij:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CC-5013-MDS-010, 31. december 2022 • CC-5013-MDS-012, tretje četrtletje 2023
<p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) za bolnike z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom (DP), neprimerne za presaditev, zdravljene z lenalidomidom, v kateri se bodo zbirali podatki o varnosti glede uporabe lenalidomida pri bolnikih z novo diagnosticiranim DP.</p>	<p>Letne varnostne posodobitve s PSUR-i.</p> <p>Končno poročilo o rezultatih študije: 1. december 2025.</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 2,5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 2,5 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/007 7 trdih kapsul
EU/1/07/391/005 21 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 2,5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 5 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/008 7 trdih kapsul
EU/1/07/391/001 21 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 7,5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 7,5 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 7,5 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 10 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 10 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/010 7 trdih kapsul
EU/1/07/391/002 21 tdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 10 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 15 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 15 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih kapsul
21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/011 7 trdih kapsul
EU/1/07/391/003 21 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 15 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 20 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 20 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 20 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Revlimid 25 mg trde kapsule
lenalidomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 25 mg lenalidomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

21 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Tveganje hudih prirojenih okvar. Ne uporabljajte med nosečnostjo ali dojenjem. Upoštevati morate program za preprečevanje nosečnosti za zdravilo Revlimid.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo vrnite farmacevtu.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/391/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Revlimid 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Revlimid 25 mg trde kapsule
lenalidomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Celgene Europe BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

lenalidomid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnili pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.**
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Revlimid in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revlimid
3. Kako jemati zdravilo Revlimid
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Revlimid
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Revlimid in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Revlimid

Zdravilo Revlimid vsebuje učinkovino, ki se imenuje "lenalidomid". To zdravilo spada v skupino zdravil, ki vplivajo na delovanje vašega imunskega sistema.

Za kaj uporabljamo zdravilo Revlimid

Zdravilo Revlimid se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

1. diseminiranega plazmocitom;
2. mielodisplastičnih sindromov (MDS);
3. limfoma plaščnih celic (MCL).

Diseminirani plazmocitom

Diseminirani plazmocitom je vrsta raka, ki prizadene določeno vrsto belih krvnih celic, ki se imenujejo plazmatke. Te celice se kopičijo v kostnem mozgu in se nekontrolirano razmnožujejo. To lahko poškoduje kosti in ledvice.

Diseminiranega plazmocitoma na splošno ne moremo ozdraviti. Lahko pa se znaki in simptomi močno zmanjšajo ali za nekaj časa izginejo. To imenujemo 'odziv'.

Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom - pri bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg

Zdravilo Revlimid se samostojno uporablja za vzdrževalno zdravljenje, potem ko bolniki primerno okrevajo po presaditvi kostnega mozga.

Novo diagnosticirani diseminirani plazmocitom - pri bolnikih, ki jih ni mogoče zdraviti s presaditvijo kostnega mozga

Zdravilo Revlimid se uporablja skupaj z drugimi zdravili:

- s protivnetnim zdravilom, ki se imenuje 'deksametazon';
- s kemoterapevtskim zdravilom, ki se imenuje 'melfalan', in
- zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti, ki se imenuje 'prednizon'.

V začetku zdravljenja boste jemali tudi ta druga zdravila, nato pa boste jemali samo zdravilo Revlimid.

Če ste stari 75 let ali več ali imate zmerne do hude težave z ledvicami, vas bo zdravnik skrbno pregledal, preden bo začel z zdravljenjem.

Diseminirani plazmocitom - pri bolnikih, ki so se že prej zdravili

Zdravilo Revlimid se jemlje skupaj s protivnetnim zdravilom, ki se imenuje 'deksametazon'.

Zdravilo Revlimid lahko zaustavi slabšanje znakov in simptomov diseminiranega plazmocitoma. Izkazalo se je tudi, da zdravilo Revlimid odloži ponovitev diseminiranega plazmocitoma po zdravljenju.

Mielodisplastični sindromi

MDS so skupina številnih različnih bolezni krvi in kostnega mozga. Krvne celice postanejo nenormalne in ne delujejo več pravilno. Pri bolnikih se lahko pojavi vrsta različnih znakov in simptomov, vključno z zmanjšanim številom rdečih krvnih celic (anemija), potrebo po transfuziji krvi in nevarnostjo okužb.

Zdravilo Revlimid se uporablja samostojno, za zdravljenje odraslih bolnikov z diagnosticiranim MDS, kadar so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- če potrebujete redne transfuzije krvi za zdravljenje nizkih ravni rdečih krvnih celic ("anemija, odvisna od transfuzij");
- če imate nepravilnost celic kostnega mozga, ki se imenuje "citogenetska nepravilnost izolirane delecije 5q". To pomeni, da vaše telo ne izdeluje dovolj zdravih krvnih celic;
- če ste se že zdravili z drugimi metodami zdravljenja, le-te niso primerne ali ne delujejo dovolj dobro.

Zdravilo Revlimid lahko zveča število zdravih rdečih krvnih celic, ki jih izdeluje telo, tako da zmanjša število nenormalnih celic:

- zaradi tega se lahko zmanjša število potrebnih transfuzij krvi. Mogoče transfuzije sploh ne bodo več potrebne.

Limfom plaščnih celic

MCL (*mantle cell lymphoma*) je rak dela imunskega sistema (limfnega tkiva). Napade vrsto belih krvničk, ki se imenujejo limfociti B ali celice B. MCL je bolezen, pri kateri celice B rastejo na nekontroliran način in se kopičijo v limfnem tkivu, kostnem mozgu ali krvi.

Zdravilo Revlimid se uporablja samo za zdravljenje odraslih bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi zdravili.

Kako zdravilo Revlimid deluje

Zdravilo Revlimid deluje tako, da vpliva na imunski sistem telesa in neposredno napada raka. Deluje na več različnih načinov:

- ustavi razvoj rakavih celic,
- ustavi rast krvnih žil v raku,
- spodbuja del imunskega sistema, da napada rakave celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Revlimid

Ne jemljite zdravila Revlimid

- če ste noseči, menite da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, **ker se pričakuje, da je zdravilo Revlimid škodljivo za nerojenega otroka** (glejte 2. poglavje 'Nosečnost, dojenje in kontracepcija – informacije za ženske in moške');
- če lahko zanosite, razen če upoštevate nujne ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte 2. poglavje 'Nosečnost, dojenje in kontracepcija – informacije za ženske in moške'); če lahko zanosite, bo zdravnik ob vsakem receptu preveril, ali upoštevate nujne ukrepe, in bo priložil potrdilo;
- če ste alergični na lenalidomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Če se karkoli od navedenega nanaša na vas, ne vzemite zdravila Revlimid. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Revlimid se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste v preteklosti imeli krvne strdke – imate zvečano tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah in arterijah med zdravljenjem;
- imate kakšne koli znake okužbe, na primer kašelj ali zvišano telesno temperaturo;
- imate ali ste kadar koli prej imeli predhodno virusno okužbo, posebno okužbo s hepatitisom B, noricami zoster, HIV. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravljenje z zdravilom Revlimid lahko povzroči, da virus pri bolnikih, ki ga prenašajo, spet postane aktiven, kar povzroči ponovitev okužbe. Vaš zdravnik mora preveriti, ali ste kdaj imeli okužbo z virusom hepatitisa B;
- imate težave z ledvicami – zdravnik vam bo mogoče prilagodil odmerek zdravila Revlimid;
- ste imeli srčni infarkt, če ste kadarkoli imeli krvni strdek ali če kadite, imate visok krvni tlak ali zvišano raven holesterola;
- ste med jemanjem talidomida (drugo zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma) imeli alergijsko reakcijo, na primer izpuščaj, srbenje, oteklino, omotico ali oteženo dihanje;
- ste v preteklosti imeli kombinacijo katerih izmed naslednjih simptomov: izpuščaj na obrazu ali razširjen izpuščaj, pordelo kožo, močno povišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, povečane bezgavke (znake hude kožne reakcije, imenovane reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki").

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, to povejte zdravniku, preden začnete z zdravljenjem.

Če imate MDS, boste verjetneje dobili bolj napredovalo bolezen, ki se imenuje akutna mieloična levkemija (AML). Poleg tega ni znano, kako zdravilo Revlimid vpliva na možnosti, da dobite AML. Zato vam bo zdravnik mogoče naredil preiskave za preverjanje znakov, ki lahko bolje napovejo verjetnost, da boste med zdravljenjem z zdravilom Revlimid dobili AML.

Preiskave in kontrolni pregledi

Pred zdravljenjem z zdravilom Revlimid in med njim boste imeli redne krvne preiskave, ker lahko zdravilo Revlimid povzroči zmanjšanje števila krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužb (belih krvnih celic) in strjevanju krvi (trombocitov).

Zdravnik bo opravil krvno preiskavo:

- pred zdravljenjem,
- vsak teden v prvih 8 tednih zdravljenja,
- po tem najmanj enkrat mesečno.

Bolniki z MCL, ki jemljejo zdravilo Revlimid

Zdravnik bo opravil krvno preiskavo:

- pred zdravljenjem,
- vsak teden v prvih 8 tednih (2 ciklih) zdravljenja,
- nato vsaka 2 tedna v 3. in 4. ciklu (za več informacij glejte poglavje 3 'Cikel zdravljenja'),
- potem na začetku vsakega cikla in
- najmanj enkrat mesečno.

Zdravnik lahko preveri, ali imate po vsem telesu, vključno s kostnim mozgom, veliko skupno tumorsko maso. To lahko povzroči stanje, ko tumor med razpadanjem povzroči nenavadno visoko raven kemijskih snovi v krvi, kar lahko povzroči odpoved ledvic (to stanje se imenuje 'sindrom tumorske lize').

Zdravnik lahko pri pregledu išče kožne spremembe, na primer rdeče pege ali izpuščaje.

Zdravnik lahko prilagodi odmerke zdravila Revlimid ali prekine zdravljenje na podlagi rezultatov krvnih preiskav ali vašega splošnega stanja. Če so vam diagnozo postavili na novo, lahko zdravnik tudi oceni vaše zdravljenje na podlagi vaše starosti in drugih bolezni, ki jih mogoče že imate.

Darovanje krvi

Med zdravljenjem in še 1 teden po koncu zdravljenja ne smete darovati krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Revlimid ni priporočeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Starejši ljudje in ljudje, ki imajo težave z ledvicami

Če ste stari 75 let ali več ali imate zmerne do hude težave z ledvicami, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja skrbno pregledal.

Druga zdravila in zdravilo Revlimid

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Revlimid lahko vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Revlimid.

Zdravniku ali medicinski sestri še zlasti povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje nosečnosti, kot so peroralni kontraceptivi, saj lahko prenehajo delovati
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za težave s srcem, kot je digoksin
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, kot je varfarin

Nosečnost, dojenje in kontracepcija – informacije za ženske in moške

Nosečnost

Za ženske, ki jemljejo zdravilo Revlimid

- Zdravila Revlimid ne smete jemati, če ste noseči, ker se pričakuje, da škoduje nerojenemu otroku.
- Med jemanjem zdravila Revlimid ne smete zanositi. Zato morate, če ste ženska v rodni dobi, uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte 'Kontracepcija' v nadaljevanju).
- Če med jemanjem zdravila Revlimid zanosite, morate takoj prekiniti zdravljenje in obvestiti zdravnika.

Za moške, ki jemljejo zdravilo Revlimid

- Če vaša partnerica zanosí med tem, ko vi jemljete zdravilo Revlimid, nemudoma obvestite svojega zdravnika. Priporočljivo je, da vaša partnerica poišče zdravniško pomoč.
- Tudi vi morate uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte 'Kontracepcija' v nadaljevanju).

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Revlimid prehaja v materino mleko, zato med jemanjem zdravila Revlimid ne smete dojiti.

Kontracepcija

Za ženske, ki jemljejo zdravilo Revlimid

Pred začetkom zdravljenja vprašajte zdravnika, ali je možno, da bi lahko zanosili, tudi če mislite, da to ni verjetno.

Če lahko zanosite:

- boste opravili test nosečnosti pod zdravnikovim nadzorom (pred vsakim zdravljenjem, vsake 4 tedne med zdravljenjem in 4 tedne po koncu zdravljenja), razen če je bilo potrjeno, da sta bila jajcevodna zvezana, tako da jajčeca ne dosežejo maternice (sterilizacija jajcevodov)

IN

- 4 tedne pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in 4 tedne po koncu zdravljenja morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo. O ustreznih kontracepcijskih metodah se posvetujte z zdravnikom.

Za moške, ki jemljejo zdravilo Revlimid

Zdravilo Revlimid prehaja v človeško spermo. Če je vaša partnerica noseča ali bi lahko zanosila in ne uporablja zanesljivih metod kontracepcije, morate med zdravljenjem in 1 teden po koncu zdravljenja uporabljati kondome, tudi če ste imeli vazektomijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte strojev, če ste omotični, utrujeni, zaspani, imate vrtoglavico ali zamegljen vid, potem ko vzamete zdravilo Revlimid.

Zdravilo Revlimid vsebuje laktozo

Zdravilo Revlimid vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Revlimid

Zdravilo Revlimid vam sme dati samo zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem diseminiranega plazmocitoma, MDS ali MCL.

- Ko se zdravilo Revlimid uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki niso primerni za presaditev kostnega mozga ali so bili predhodno zdravljeni, se jemlje z drugimi zdravili (glejte poglavje 1 'Za kaj se zdravilo Revlimid uporablja').
- Ko se zdravilo Revlimid uporablja za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri bolnikih, ki so jim presadili kostni mozeg ali za zdravljenje bolnikov z MDS ali MCL, se zdravilo jemlje samostojno.

Pri jemanju zdravila Revlimid natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če jemljete zdravilo Revlimid v kombinaciji z drugimi zdravili, glejte navodila za uporabo teh zdravil za nadaljnje informacije o njihovi uporabi in učinkih.

Cikel zdravljenja

Zdravilo Revlimid se jemlje na določene dneve znotraj 4 tednov (28 dni).

- Vsakih 28 dni se imenuje 'cikel zdravljenja'.
- Odvisno od dneva cikla boste vzeli eno ali več zdravil. Na nekatere dni pa ne boste vzeli nobenega zdravila.
- Po dokončanju vsakega 28-dnevnega cikla boste začeli nov 'cikel', ki bo trajal naslednjih 28 dni.

Koliko zdravila Revlimid jemati

Preden boste začeli z zdravljenjem, vam bo zdravnik povedal:

- koliko zdravila Revlimid morate jemati;
- koliko, če sploh kaj, drugih zdravil morate jemati v kombinaciji z zdravilom Revlimid;
- na katere dni cikla zdravljenja jemljete vsako zdravilo.

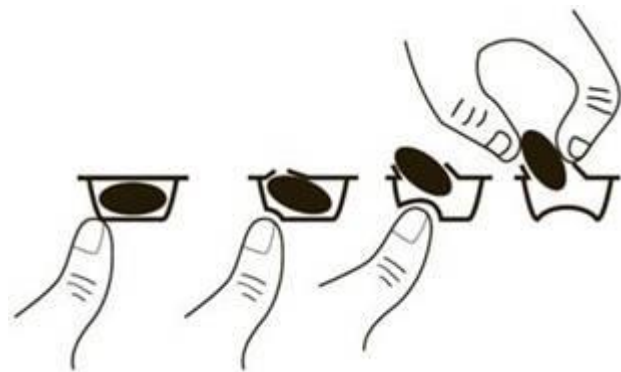
Kako in kdaj jemati zdravilo Revlimid

- Kapsule pogoltnite cele, po možnosti z vodo.
- Kapsul ne drobite, odprite ali žvečite. Če prašek iz zdrobljene kapsule zdravila Revlimid pride v stik s kožo, morate kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo.
- Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.
- Zdravilo Revlimid morate jemati na načrtovane dni približno ob istem času.

Jemanje tega zdravila

Kapsulo odstranite iz pretisnega omota tako, da:

- pritisnete samo na en konec kapsule in jo s tem potisnete skozi folijo;
- ne pritiskajte na osrednji del kapsule, ker bi jo s tem lahko prelomili.



Trajanje zdravljenja z zdravilom Revlimid

Zdravilo Revlimid se jemlje v ciklih zdravljenja, ki trajajo po 28 dni (glejte 'Cikel zdravljenja' zgoraj). S cikli zdravljenja morate nadaljevati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prekinete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Revlimid, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Revlimid, kot vam je zdravnik predpisal, ga takoj obvestite.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Revlimid

Če ste pozabili vzeti zdravilo Revlimid ob rednem času in:

- je minilo manj kot 12 ur - kapsulo vzemite takoj;
- je minilo več kot 12 ur - ne vzemite kapsule. Naslednjo kapsulo vzemite naslednji dan ob običajnem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov (zelo pogosti)

Zdravilo Revlimid lahko zmanjša število levkocitov, ki sodelujejo v boju proti okužbam in tudi število krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombociti), kar lahko povzroči nepravilnosti v krvavitvah, kot so krvavitev iz nosu in modrice.

Zdravilo Revlimid lahko povzroči tudi nastanek krvnih strdkov v venah (trombozo).

Zato **morate zdravniku** takoj **povedati**, če imate:

- zvišano telesno temperaturo, mrzlico, boleče grlo, kašelj, razjede v ustih ali katerekoli druge simptome okužbe, vključno v krvnem obtoku (sepsa);
- krvavitve ali modrice, ki niso posledica poškodbe;
- bolečine v prsnem košu ali v nogah;
- zasoplost.

Drugi neželeni učinki

Pomembno je omeniti, da se lahko pri majhnem številu bolnikov razvijejo dodatne vrste raka. Možno je, da se to tveganje poveča pri zdravljenju z zdravilom Revlimid, zato naj zdravnik skrbno oceni koristi in tveganja, ko vam predpiše zdravilo Revlimid.

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila eritrocitov, kar lahko povzroči anemijo, ki vodi v utrujenost in šibkost;
- zaprtje, driska, slabost, rdečina kože, izpuščaji, bruhanje, mišični krči, mišične bolečine, boleče kosti, bolečina v sklepih, utrujenost, splošno otekanje vključno z otekanjem rok in nog;
- zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi vključno s povišano telesno temperaturo, mišičnimi bolečinami, glavobolom, bolečinami v ušesih in mrzlicami;
- otrplost, mravljinčenje ali pekoč občutek na koži, bolečine v dlaneh ali stopalih, omotica, tresavica, spremembe načina zaznavanja okusa stvari;
- bolečina v prsnem košu, ki se širi v roke, vrat, čeljust, hrbet ali trebuh, občutek potenja in zasoplosti, občutek slabosti ali bruhanje, kar so lahko simptomi srčnega infarkta (miokardnega infarkta);
- zmanjšan apetit;
- nizke ravni kalija v krvi;
- bolečina v nogah (kar je lahko znak tromboze), bolečina v prsnem košu ali zasoplost (kar je lahko znak krvnih strdkov v pljučih, to stanje imenujemo pljučna embolija);
- okužbe vseh vrst;
- okužba pljuč in zgornjih dihal, zasoplost;
- zamegljen vid;
- zamotnitev očesa (katarakta);
- težave z ledvicami;
- spremembe beljakovine v krvi, ki lahko povzroči otekanje arterij (vaskulitis);
- zvišanje ravni krvnega sladkorja (sladkorna bolezen);
- glavobol;
- suha koža;
- bolečina v želodcu;
- spremembe razpoloženja, nespečnost.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba sinusov, ki obdajajo nos;
- krvavitev dlesni, želodca ali črevesa;
- zvečanje bolečine, velikosti tumorja, rdečine okrog tumorja;
- zvišan krvni tlak ali znižanje krvnega tlaka, počasen, hiter ali nepravilen srčni utrip;
- potemnitev kože;
- kožni izpuščaji, razpokana koža, luskavost ali luščenje kože;
- koprivnica, srbenje, povečano znojenje, dehidracija;
- vneto usta, suha usta, težave s požiranjem;
- zgaga;
- nastajanje veliko več ali veliko manj urina kot po navadi (kar je lahko simptom ledvične odpovedi), kri v urinu;
- zasoplost, zlasti med ležanjem (kar je lahko simptom srčnega popuščanja);
- težave pri doseganju erekcije;
- kap, omedlevanje;
- šibkost mišic;

- oteklost sklepov;
- spremembe ravni tiroidnega hormona v krvi, nizke ravni kalcija, fosfata ali magnezija v krvi;
- depresija;
- gluhost;
- nenormalni rezultati delovanja jeter;
- težave z ravnotežjem, težave pri gibanju;
- zvonjenje v ušesih (tinitus);
- prevelika količina železa v telesu;
- žeja;
- zmedenost;
- zobobol;
- hujšanje.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitve znotraj lobanje;
- težave z obtočili;
- izguba vida;
- izguba spolne sle (libida);
- izločanje velike količine urina z bolečinami v kosteh in oslabeledostjo, kar so lahko simptomi bolezni ledvic (Fanconijevega sindroma);
- bolečina v želodcu, napenjanje ali driska, ki so lahko simptomi vnetja debelega črevesa (to se imenuje kolitis ali vnetje slepega črevesa);
- izločanje mnogo večjih ali manjših količin urina kot navadno, kar je lahko simptom vrste ledvičnih težav (imenuje se nekroza ledvičnih tubulov);
- spremembe barve vaše kože, občutljivost na sončno svetlobo;
- nekatere vrste tumorjev kože;
- koprivnica, izpuščaji, otekanje oči, ust ali obraza, oteženo dihanje ali srbenje, ki so lahko simptomi alergijske reakcije .

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- resna alergijska reakcija, ki se lahko začne kot izpuščaj v enem predelu, a se razširi z obsežnim odstopanjem kože po vsem telesu (Stevens-Johnsonov sindrom in/ali toksična epidermalna nekroliza);
- sindrom tumorske lize - presnovni zapleti, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka in včasih celo brez zdravljenja. Te zaplete povzročijo razgradni produkti odmirajočih rakavih celic in lahko vključujejo: spremembe krvne slike; visoke vsebnosti kalija, fosforja, sečne kisline in nizke vsebnosti kalcija, ki posledično vodijo do sprememb delovanja ledvic, utripa srca, epileptičnih napadov in včasih smrt.

Neznana pogostnost: (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nenadna ali blaga, naraščajoča bolečina v zgornjem delu želodca in/ali hrbta, ki traja nekaj dni, lahko jo spremljajo slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, zvišana telesna temperatura in pospešen srčni utrip. Ti simptomi so lahko posledica vnetja trebušne slinavke;
- sopenje, kratka sapa ali suh kašelj, ki so lahko simptomi vnetja pljučnega tkiva;
- rumeno obarvanje kože, sluznice ali oči (zlatenica), blato blede barve, urin temne barve, srbeča koža, izpuščaj, bolečina ali oteklina želodca so lahko simptomi poškodbe jeter (bolezen jeter);
- opazili so redke primere razpadanja mišic (bolečina v mišicah, oslabeledost ali otekanje mišic), ki lahko povzročijo težave z ledvicami (rabdomioliza), nekateri od njih so se pojavili, ko so dajali zdravilo Revlimid skupaj s statinom (vrsta zdravil, ki znižujejo holesterol);
- bolezen kože, ki jo povzroča vnetje majhnih krvnih žil, skupaj z bolečino v sklepih in zvišano telesno temperaturo (levkocitoklastični vaskulitis);
- pretrganje želodčne ali črevesne stene. To lahko vodi v zelo resno okužbo. Povejte svojemu zdravniku, če imate hude bolečine v želodcu, vročino, slabost, bruhanje, imate kri v blatu ali spremenjeno odvajanje blata.

- virusne okužbe, vključno s herpesom zostrom (ki je znan tudi pod imenom 'pasovec', virusna bolezen, ki povzroča boleč kožni izpuščaj z mehurji), in ponovitev okužbe z virusom hepatitisa B (ki lahko povzroči porumenitev kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino v desni strani trebuha, vročino in siljenje na bruhanje ali bruhanje);
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura, zvišanje jetrnih encimov, krvne motnje (eozinofilija), povečane bezgavke in vključenost drugih telesnih organov (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi, znana tudi kot DRESS ali sindrom preobčutljivosti za zdravilo). Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati lenalidomid in se posvetujte z zdravnikom oziroma poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2;
- zavrnitev presajenega organa (kot so ledvice, srce).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Revlimid

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in kartonski škatli poleg oznake 'EXP' ali 'Uporabno do'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da je bila ovojnina poškodovana ali kaže znake zlorabe.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeni zdravilo vrnite farmacevtu. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Revlimid

Revlimid 2,5 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 2,5 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172);
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 5 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 5 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171);
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 7,5 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 7,5 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:

- vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
- ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172);
- tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 10 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 10 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172);
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 15 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 15 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina, titanov dioksid (E171) in indigotin (E132);
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 20 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 20 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171), indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172);
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Revlimid 25 mg trde kapsule:

- Učinkovina je lenalidomid. Ena kapsula vsebuje 25 mg lenalidomida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat in magnezijev stearat;
 - ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171)
 - tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Revlimid in vsebina pakiranja

Revlimid 2,5 mg trde kapsule so modrozeleno/bele z napisom 'REV 2.5 mg'.

Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje enega ali tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 7 ali 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 5 mg trde kapsule so bele z napisom 'REV 5 mg'.

Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje enega ali tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 7 ali 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 7,5 mg trde kapsule so svetlo rumeno/bele z napisom 'REV 7.5 mg'.

Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 10 mg trde kapsule so modrozeleno/ svetlo rumeno z napisom 'REV 10 mg'.

Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje enega ali tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 7 ali 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 15 mg trde kapsule so svetlo modre/bele z napisom 'REV 15 mg'.
Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje enega ali tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 7 ali 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 20 mg trde kapsule so modrozeleno/ svetlo modre z napisom 'REV 20 mg'.
Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 21 kapsul na pakiranje.

Revlimid 25 mg trde kapsule so bele z napisom 'REV 25 mg'.
Kapsule so na voljo v pakiranjih. Vsako pakiranje vsebuje tri pretisne omote, vsak pretisni omot pa sedem kapsul. To pomeni skupno 21 kapsul na pakiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Celgene Europe BV
Winthontlaan 6 N,
3526KV Utrecht
Nizozemska

Izdelovalec

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Velika Britanija

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Obstajajo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.