PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ili 25 mg lenalidomida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je zeleno s utisnutom crnom oznakom 2.5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 4, duljina 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je plava, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 2, duljina 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 7.5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 1, duljina 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 10. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 0, duljina 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 15. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 2, duljina 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 20. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 1, duljina 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule

Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 25. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 0, duljina 21 ± 1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Multipli mijelom

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

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

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

Mijelodisplastični sindromi

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

Limfom plaštenih stanica

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

Folikularni limfom

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lenalidomidom treba nadzirati liječnik iskusan u primjeni protutumorske terapije.

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

Doziranje

Novodijagnosticirani multipli mijelom (NDMM)

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

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L.

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

Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid[a]	Deksametazon[a]
Početna doza	25 mg	40 mg
Razina doze -1	20 mg	20 mg
Razina doze -2	15 mg	12 mg
Razina doze -3	10 mg	8 mg
Razina doze -4	5 mg	4 mg
Razina doze -5	2,5 mg	Nije primjenjivo

[a] Smanjivanje doze za oba lijeka može se provoditi neovisno.

Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 25 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom do kraja ciklusa[a]
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	u sljedećem ciklusu liječenje nastaviti pri sljedećoj nižoj razini doze

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

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

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

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (engl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

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

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

<u>Početno liječenje: lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom</u>
Liječenje lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom ne smije se započeti ako je ABN < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L.

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

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

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

Koraci u smanjivanju doze

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

[a] Smanjivanje doze može se provoditi za svaki lijek zasebno

Trombocitopenija

Kada broj tromobocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

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

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

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

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

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

Koraci u smanjivanju doze

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Početna doza	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Razina doze -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Razina doze -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Razina doze -3	2,5 mg	Nije primjenjivo	0,25 mg/kg

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

Trombocitopenija

Kada broj tromobocita	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 25 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 25 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom i melfalanom pri razini doze -1
svaki sljedeći put padne ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2 ili -3) jednom dnevno.

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

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

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

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

Terapiju održavanja lenalidomidom treba započeti nakon odgovarajućeg hematološkog oporavka poslije transplantacije autolognih matičnih stanica bez dokaza napredovanja bolesti. Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/L.

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

Koraci u smanjivanju doze

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

[a] Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom, dozu se može povećati na 15 mg peroralno jednom na dan ako je bolesnik podnosi.

Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
povrat na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
povrat na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

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

Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju

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

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom prva 4 ciklusa terapije i potom 40 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana svakih 28 dana.
Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti koju dozu deksametazona primijeniti, uzimajući u obzir bolesnikovo zdravstveno stanje i stadij bolesti.

Koraci u smanjivanju doze

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

Trombocitopenija

Kada broj tromobocita	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom

vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1
svaki sljedeći put padne ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2 ili -3) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno.

Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
prvi put padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1 jednom dnevno
svaki sljedeći put padne ispod < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno.

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

Mijelodisplastični sindromi (MDS)

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

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

Koraci u smanjivanju doze

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

Trombocitopenija

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

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

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

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

Limfom plaštenih stanica

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

Koraci u smanjivanju doze

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

[1] – U zemljama u kojima su dostupne kapsule od 2.5 mg.

Trombocitopenija

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 60 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod 50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥60 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 1 x 10^9/L u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na < 1 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥ 38,5°C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 1 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod 1 x 10^9/L u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na < 1 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥ 38,5°C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥1 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5

Folikularni limfom (FL)

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

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

Koraci u smanjivanju doze

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

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

Trombocitopenija

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

Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija

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

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati G-CSF

Limfom plaštenih stanica ili folikularni limfom

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

U bolesnika s laboratorijski dokazanim ili klinički manifestnim sindromom lize tumora 1. stupnja, primjena lenalidomida može se nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci liječnika, dozu može smanjiti za jednu razinu te nastaviti s lenalidomidom. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita. Terapija razburikazom može biti potrebna kako bi se smanjila hiperuricemija. Bolesnik će biti hospitaliziran ovisno o odluci liječnika.
U bolesnika s klinički manifestnim sindromom lize tumora 2. do 4. stupnja, primjenu lenalidomida treba privremeno prekinuti i jednom tjedno provoditi panel biokemijskih laboratorijskih pretraga ili kako je klinički indicirano. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita.
O terapiji razburikazom i hospitalizaciji odlučuje liječnik. Kada se sindrom lize tumora smanji na 0. stupanj, nastavite s primjenom lenalidomida u sljedećoj nižoj dozi prema odluci liječnika (vidjeti dio 4.4).

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

Sve indikacije

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

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

Posebne populacije

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

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

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju
Bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u dobi od 75 godina i starije treba pažljivo procijeniti prije nego što se razmatra liječenje (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Multipli mijelom

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze**
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan

Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje.
[2] U zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Mijelodisplastični sindromi

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze**	
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg jednom svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza) Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)

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

Limfom plaštenih stanica

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze** (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan

Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje.
[2] U zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Folikularni limfom

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

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik podnosi liječenje.
[2] U bolesnika s početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze radi liječenja neutropenije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koju se procijeni da je povezana s lenalidomidom, nemojte primjenjivati dozu nižu od 5 mg svaki drugi dan ili 2,5 mg jednom dnevno.

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

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

Način primjene

Peroralna primjena.
Kapsule lijeka Lenalidomid Krka treba uzimati peroralno otprilike u isto vrijeme svakoga dana predviđenog za uzimanje lijeka. Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati (vidjeti dio 6.6). Kapsule treba gutati cijele, po mogućnosti s vodom, s hranom ili bez nje.

Kapsule lijeka Lenalidomid Krka ne smiju se vaditi protiskivanjem kroz foliju blistera jer to može oštetiti kapsulu. Kapsula se vadi tako što se odvoji jedan odjeljak blistera, a potom s njega odlijepi folija.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Upozorenje za trudnice

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

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

Kriteriji za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi

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

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

Savjetovanje

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

- Žena razumije očekivani teratogeni rizik za nerođeno dijete
- Razumije potrebu za djelotvornom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te tijekom cjelokupnog trajanja liječenja te još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja
- Čak i ako žena u reproduktivnoj dobi ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta za djelotvornu kontracepciju
- Žena mora biti u stanju pridržavati se mjera djelotvorne kontracepcije
- Informirana je i shvaća moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem u slučaju rizika od trudnoće
- Shvaća potrebu započinjanja liječenja odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na trudnoću
- Shvaća potrebu i prihvaća podvrgnuti se testiranju na trudnoću najmanje svaka 4 tjedna osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda
- Potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane s primjenom lenalidomida

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

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

Propisivač mora osigurati za žene u reproduktivnoj dobi:

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

Kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati barem jednu djelotvornu metodu kontracepcije

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

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

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika s multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u kombiniranoj terapiji, a u manjoj mjeri u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom plaštenih stanica na monoterapiji lenalidomidom, ne preporučuju se kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (vidjeti također dio 4.5). Ako bolesnica trenutno primjenjuje kombiniranu oralnu kontracepciju, treba je zamijeniti nekom od prethodno navedenih djelotvornih metoda. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4 do 6 tjedana nakon prekida liječenja kombiniranim oralnim kontraceptivima. Djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti umanjena tijekom istodobnog liječenja deksametazonom (vidjeti dio 4.5).

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

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

Testiranje na trudnoću

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

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

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

Dodatne mjere opreza

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

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

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 6.6).

Edukacijski materijali, ograničenja pri propisivanju i izdavanju lijeka

Kako bi pomogao bolesnicima u izbjegavanju fetalne izloženosti lenalidomidu, nositelj odobrenja će zdravstvene radnike snabdjeti edukacijskim materijalima da naglasi upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, pruži savjet o kontracepciji prije početka liječenja te ponudi smjernice o potrebi testiranja na trudnoću. Liječnik koji propisuje lijek mora upoznati bolesnike s očekivanim teratogenim rizikom i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u programu prevencije trudnoće te dati bolesnicima odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili ekvivalentni materijal prema dogovoru sa svakim nacionalnim nadležnim tijelom. U suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom uveden je program kontroliranog pristupa lijeku koji uključuje uporabu kartice za bolesnika i/ili ekvivalentnog materijala za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka i prikupljanje informacija o indikaciji kako bi se nadzirala primjena lijeka izvan odobrenih indikacija unutar nacionalnog područja. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću treba obaviti isti dan kad i propisivanje i izdavanje lijeka. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnoj dobi treba uslijediti unutar 7 dana od propisivanja te nakon negativnog testa na trudnoću provedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnoj dobi na jedan se recept može propisati terapija za najviše 4 tjedna prema režimima doziranja za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2), a svim drugim bolesnicima za najviše 12 tjedana.

Druga posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Događaji venske i arterijske tromboembolije
U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije). Opaženi rizik od venske tromboembolije bio je manji kada se lenalidomid kombinirao s melfalanom i prednizonom.

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

U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (pretežno infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja), a opažena je u manjoj mjeri kod kombinacije lenalidomida s melfalanom i prednizonom. Rizik od arterijske tromboembolije manji je u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u monoterapiji nego što je to u bolesnika s multiplim mijelomim liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji.

Kao posljedica toga bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju – uključujući prethodnu trombozu – treba pomno nadzirati. Treba poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istodobna primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza tromboembolijskih događaja može također povećati trombotski rizik u

tih bolesnika. Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, treba stoga primjenjivati oprezno u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid s deksametazonom. Ako je koncentracija hemoglobina iznad 12 g/dL, treba obustaviti liječenje eritropoetskim lijekovima.

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

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

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

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

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom
Nuspojave od CALGB 100104 obuhvaćale su događaje nakon visoke doze melfalana (engl. *high-dose melphalan*, HDM) i ASCT-a (HDM/ACST) kao i događaje iz razdoblja održavanja. Druga analiza identificirala je događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja održavanja liječenja.

Sveukupno, neutropenija 4. stupnja zabilježena je većom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u 2 ispitivanja koja su procjenjivala održavanje lenalidomidom u bolesnika s NDMM-om koji su podvrgnuti ASCT-u (32,1% naspram 26,7% [16,1% naspram 1,8% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 16,4% naspram 0,7% u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan događaj nastao tijekom liječenja dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2% bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4% bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4% naspram 0,5% [0,4% naspram 0,5% nakon

početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3% naspram 0% u ispitivanju IFM 2005-02). Bolesnike treba savjetovati da brzo prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid liječenja i/ili smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Neutropenija 4. stupnja opažena je s manjom učestalošću u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (RVd) nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom) (2,7% naspram 5,9%) u ispitivanju SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sa sličnom učestalošću u skupini RVd i skupini Rd (0,0% naspram 0,4%). Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave febrilne epizode; možda će biti potrebno prekinuti liječenje i/ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona
Neutropenija 4. stupnja opažena je u manjem postotku u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom (Rd) nego u skupini koja je primala komparator (8,5% za Rd [kontinuirano liječenje] i Rd18 [liječenje tijekom 18 ciklusa od četiri tjedna], u usporedbi s 15% u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja podudarale su se sa skupinom koja je primala komparator (0,6% u skupini koja je primala Rd i Rd18 lenalidomid/deksametazon, u usporedbi s 0,7% u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8).

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

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

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

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

(0,6% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,0% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

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

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

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

Štetni događaji
U ispitivanju MCL-002, tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14%) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4%) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64%). Stoga bolesnike s velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.8) uključujući znakove reakcije razbuktavanja tumora. Za prilagodbe doze kod reakcije razbuktavanja tumora vidjeti dio 4.2. Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

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

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

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

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

U bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti ili tijekom 18 mjeseci, stopa incidencije drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

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

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

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

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

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

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

Kariotip
Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q. U kombiniranoj analizi dvaju kliničkih ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i

srednjeg-1 rizika, ispitanici s kompleksnom citogenetikom imali su najviše procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML (38,6%). Procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja bolesti u AML u bolesnika s izoliranom prisutnom delecijom 5q iznosila je 13,8% u usporedbi sa 17,3% u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infekcija uz prisutnu neutropeniju ili bez nje
Bolesnici s multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju. Viša stopa infekcija opažena je uz lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom nego uz MPT (melfalan, prednizon i talidomid) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, te uz održavanje lenalidomidom u usporedbi s placebom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica. Infekcije ≥ 3. stupnja događale su se u prisutnosti neutropenije u manje od jedne trećine bolesnika. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za infekcije treba pomno pratiti. Svim bolesnicima treba savjetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, vrućica itd.) što prije potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanji težina.

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

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

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

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

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Pri primjeni lenalidomida prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Slučajevi PML-a zabilježeni su nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka liječenja lenalidomidom. Ti su slučajevi obično prijavljeni u bolesnika koji istodobno uzimaju deksametazon ili koji su prethodno liječeni drugom imunosupresivnom kemoterapijom. Liječnici trebaju pratiti bolesnike u redovitim intervalima i trebaju uzeti u obzir PML u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršavajućim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste svoje partnere ili njegovatelje o liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Dijagnostička obrada za utvrđivanje PML-a treba se temeljiti na neurološkom pregledu, magnetskoj rezonanciji mozga, analizi cerebrospinalnog likvora na DNK virusa JC (JCV) metodom lančane reakcije polimerazom (PCR) ili biopsijom mozga s testiranjem na JCV. Negativni rezultat metode PCR za JCV ne isključuje PML. Ako se ne postavi druga dijagnoza, potrebno je daljnje praćenje i procjenjivanje bolesnika.

Ako se sumnja na PML, daljnje doziranje mora se obustaviti do isključenja PML-a. Ako je PML potvrđen, primjena lenalidomida mora se trajno prekinuti.

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

PS ≥ 2 ili CLcr < 60 mL/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Oralni kontraceptivi

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

Varfarin

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

Digoksin

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

Statini

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

Deksametazon

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

Interakcije s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)

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

Istodobna primjena lenalidomida ne mijenja farmakokinetiku temsirolimusa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

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

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

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom
Primijenjen je konzervativni pristup za određivanje nuspojava iz ispitivanja CALGB 100104. Nuspojave opisane u tablici 1 obuhvaćale su događaje nakon HDM/ACST-a kao i događaje iz razdoblja

održavanja. Druga analiza koja je identificirala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje da učestalosti opisane u tablici 1 mogu biti više od stvarno opaženih u razdoblju terapije održavanja. U ispitivanju IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja terapije održavanja.

Ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) za lenalidomid u terapiji održavanja nego za placebo bile su sljedeće:
- pneumonija (10,6% kombinirano) iz IFM 2005-02
- infekcija pluća (9,4% [9,4% nakon početka terapije održavanja]) iz CALGB 100104

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

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
U ispitivanju SWOG S0777 ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) uz terapiju lenalidomidom u kombinaciji s intravenski primjenjivanim bortezomibom i deksametazonom nego s lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom bile su:
- hipotenzija (6,5%), infekcija pluća (5,7%), dehidracija (5,0%)

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona
Ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) za lenalidomid u kombinaciji s niskom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bile su:
- pneumonija (9,8%)
- zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje) (6,3%)

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom
Ozbiljne nuspojave opažene su češće (≥ 5%) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je slijedio placebo (MPp+p), a bile su:
- febrilna neutropenija (6,0%)
- anemija (5,3%)

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

Multipli mijelom: bolesnici s najmanje jednom prethodnom terapijom
U dva placebom kontrolirana ispitivanja faze III, 353 bolesnika s multiplim mijelomom bilo je izloženo

kombinaciji lenalidomid/deksametazon, a 351 bolesnik kombinaciji placebo/deksametazon.

Najozbiljnije nuspojave, češće opažene u kombinaciji lenalidomid/deksametazon nego placebo/deksametazon, bile su:
- venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4)
- neutropenija 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

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

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

Većina nuspojava imala je tendenciju nastupa u prvih 16 tjedana terapije lenalidomidom. Ozbiljne nuspojave uključuju:
- vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4)
- neutropeniju 3. ili 4. stupnja, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

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

Limfom plaštenih stanica
Sveukupni sigurnosni profil lenalidomida u bolesnika s limfomom plaštenih stanica temelji se na podacima za ukupno 254 bolesnika uključenih u randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze II MCL-002 (vidjeti dio 5.1).
Osim toga, u tablici 3 prikazane su i nuspojave iz dodatnog ispitivanja MCL-001.

Ozbiljne nuspojave koje su u ispitivanju MCL-002 češće opažene (s razlikom od najmanje 2 postotna boda) u skupini liječenoj lenalidomidom u usporedbi s kontrolnom skupinom bile su:
- neutropenija (3,6%)
- plućna embolija (3,6%)
- proljev (3,6%)

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

U ispitivanju MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 tjedana). Bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u skupini koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini. Unutar 52 tjedna te brojke iznosile su 32/81 (39,5%) odnosno 6/28 (21%) (vidjeti dio 5.1).
Tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14%) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4%) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64%). Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

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

U ispitivanju NHL-007, najčešće opažene ozbiljne nuspojave (s razlikom od najmanje 1 postotnog boda) u skupini liječenoj kombinacijom lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab bile su:
- febrilna neutropenija (2,7%)
- plućna embolija (2,7%)
- pneumonija (2,7%)

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

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

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Vrlo često pneumonija[◊,a], infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis[◊], influenca[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nazofaringitis, rinitis Često infekcija[◊], infekcija mokraćnog sustava[◊,*], infekcija donjih dišnih puteva, infekcija pluća[◊]	Vrlo često pneumonija[◊,a], neutropenijska infekcija Često sepsa[◊,b], bakterijemija, infekcija pluća [◊], bakterijska infekcija donjih dišnih puteva, bronhitis[◊], influenca[◊], gastroenteritis[◊], herpes zoster[◊], infekcija[◊]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često mijelodisplastični sindrom[◊,*]	

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

[◊] Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica
[*] Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave
^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava
[a] "Pneumonija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija koju uzrokuje Klebsiella, Legionella, mikoplazmatska pneumonija, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj funkcije pluća, pneumonitis
[b] "Sepsa" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa
[c] "Periferna neuropatija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija
[d] "Duboka venska tromboza" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza

Sažeti tablični prikaz nuspojava za kombiniranu terapiju kod multiplog mijeloma

Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom ispitivanja u kojima je multipli mijelom

liječen kombiniranom terapijom. Podaci ključnih ispitivanja multiplog mijeloma nisu bili prilagođeni za dulje trajanje liječenja u skupinama koje su primale lenalidomid do napredovanja bolesti naspram onih koje su primale komparator (vidjeti dio 5.1).

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

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Vrlo često pneumonija[◊,◊◊], infekcija gornjih dišnih puteva[◊], bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊], rinitis Često sepsa[◊,◊◊], infekcija pluća[◊◊], infekcija mokraćnog sustava[◊◊], sinusitis[◊]	Često pneumonija[◊,◊◊], bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], celulitis[◊], sepsa[◊,◊◊], infekcija pluća[◊◊], bronhitis[◊], infekcija dišnih puteva[◊◊], infekcija mokraćnog sustava[◊◊], infektivni enterokolitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Manje često karcinom bazalnih stanica[^,◊], rak pločastih stanica kože[^,◊,*]	Često akutna mijeloična leukemija[◊], mijelodisplastični sindrom[◊], karcinom pločastih stanica kože[^,◊,**] Manje često akutna leukemija T-stanica[◊], karcinom bazalnih stanica[^,◊], sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često neutropenija[^,◊,◊◊], trombocitopenija[^,◊,◊◊], anemija[◊], hemoragijski poremećaj[^], leukopenija, limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊], pancitopenija[◊] Manje često hemoliza, autoimuna hemolitička anemija, hemolitička anemija	Vrlo često neutropenija[^,◊,◊◊], trombocitopenija[^,◊,◊◊], anemija[◊], leukopenija, limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊], pancitopenija[◊], hemolitička anemija Manje često hiperkoagulacija, koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često preosjetljivost[^]	
Endokrini poremećaji	Često hipotireoidizam	

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često hipokalijemija[◊,◊◊], hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcijemija[◊], hiponatrijemija[◊], dehidracija[◊◊], smanjeni apetit[◊◊], smanjena tjelesna težina Često hipomagnezijemija, hiperuricemija, hiperkalcijemija[+]	Često hipokalijemija[◊,◊◊], hiperglikemija, hipokalcijemija[◊], dijabetes melitus[◊], hipofosfatemija, hiponatrijemija[◊], hiperuricemija, giht, dehidracija[◊◊], smanjeni apetit[◊◊], smanjena tjelesna težina
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često depresija, nesanica Manje često gubitak libida	Često depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često periferne neuropatije[◊◊], parestezija, omaglica[◊◊], tremor, disgeuzija, glavobolja Često ataksija, poremećaj ravnoteže, sinkopa[◊◊], neuralgija, dizestezija	Vrlo često periferne neuropatije[◊◊] Često cerebrovaskularni događaj[◊], omaglica[◊◊], sinkopa[◊◊], neuralgija Manje često intrakranijalno krvarenje^, tranzitorna ishemijska ataka, cerebralna ishemija
Poremećaji oka	Vrlo često katarakte, zamagljen vid Često smanjena oštrina vida	Često katarakta Manje često sljepoća
Poremećaji uha i labirinta	Često gluhoća (uključujući hipoakuziju), tinitus	
Srčani poremećaji	Često fibrilacija atrija[◊,◊◊], bradikardija Manje često aritmija, produljenje QT intervala, undulacija atrija, ventrikularne ekstrasistole	Često infarkt miokarda (uključujući akutni)[^,◊], fibrilacija atrija[◊,◊◊], kongestivno zatajenje srca[◊], tahikardija, zatajenje srca[◊,◊◊], ishemija miokarda[◊]
Krvožilni poremećaji	Vrlo često venski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija[^,◊,◊◊], hipotenzija[◊◊] Često hipertenzija, ekhimoza[^]	Vrlo često venski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija[^,◊,◊◊] Često vaskulitis, hipotenzija[◊◊], hipertenzija Manje često ishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog

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

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

[◊◊] Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava
[◊] Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom ili melfalanom i prednizonom
[+] Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave
[*] Rak pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s prethodno liječenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom
[**] Karcinom pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom

Sažeti tablični prikaz nuspojava za monoterapiju
Sljedeće tablice dobivene su iz podataka prikupljenih tijekom glavnih ispitivanja u kojima su mijelodisplastični sindromi i limfomi plaštenih stanica liječeni monoterapijom.

Tablica 3. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s

mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom#

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

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

^Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava
◊ Štetni događaji prijavljeni kao ozbiljne nuspojave u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma.
~ U ispitivanju faze III mijelodisplastičnih sindroma, promijenjeno raspoloženje prijavljeno je kao česta ozbiljna nuspojava; nije prijavljeno kao nuspojava 3. ili 4. stupnja.
Algoritam primijenjen da bi nuspojava bila uključena u sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC): sve nuspojave na lijek zabilježene prema algoritmu za ispitivanje faze III uključene su u EU SmPC. Za te nuspojave na lijek provedena je dodatna provjera njihove učestalosti zabilježene prema algoritmu ispitivanja faze II, i ako je učestalost nuspojava u fazi II bila viša od one u fazi III, taj je događaj uključen u EU SmPC, a navedena učestalost odgovarala je onoj zabilježenoj u ispitivanju faze II.
Algoritam primijenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

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

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

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊, nazofaringitis, pneumonija◊ Često sinusitis	Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊, pneumonija◊
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Često reakcija razbuktavanja tumora	Često reakcija razbuktavanja tumora, rak pločastih stanica kože^,◊, karcinom bazalnih stanica^,◊

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
(uključujući ciste i polipe)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često trombocitopenija^, neutropenija^,◊, leukopenija◊, anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊	Vrlo često trombocitopenija^, neutropenija^,◊, anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊, leukopenija◊
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina, hipokalijemija Često dehidracija◊	Često dehidracija◊, hiponatrijemija, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Često disgeuzija, glavobolja, periferna neuropatija	Često periferna senzorna neuropatija, letargija
Poremećaji uha i labirinta	Često vrtoglavica	
Srčani poremećaji		Često infarkt miokarda (uključujući akutni)^,◊, zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često hipotenzija◊	Često duboka venska tromboza◊, plućna embolija^,◊, hipotenzija◊
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često dispneja◊	Često dispneja◊
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često proljev◊, mučnina◊, povraćanje◊, konstipacija Često bol u abdomenu◊	Često proljev◊, bol u abdomenu◊, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osipi (uključujući alergijski dermatitis), pruritus Često noćna znojenja, suha koža	Često osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi, bol u leđima Često artralgija, bol u udovima, mišićna slabost◊	Često bol u leđima, mišićna slabost◊, artralgija, bol u udovima

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često zatajenje bubrega◊
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, astenija◊, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju◊, kašalj) Često zimica	Često pireksija◊, astenija◊, umor

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

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

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

Sažeti tablični prikaz nuspojava kombinirane terapije u bolesnika s folikularnim limfomom

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

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

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često infekcija gornjih dišnih puteva Često pneumonija◊, influenca, bronhitis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava	Često pneumonija◊, sepsa◊, infekcija pluća, bronhitis, gastroenteritis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, celulitis◊
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Vrlo često reakcija razbuktavanja tumora^ Često rak pločastih stanica kože◊,^,+	Često karcinom bazalnih stanica^,◊
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često neutropenija^,◊, anemija◊, trombocitopenija^, leukopenija**, limfopenija***	Vrlo često neutropenija^,◊ Često anemija◊, trombocitopenija^, febrilna neutropenija◊, pancitopenija, leukopenija**, limfopenija***

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često smanjeni apetit, hipokalijemija Često hipofosfatemija, dehidracija	Često dehidracija, hiperkalcijemija[◊], hipokalijemija, hipofosfatemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	Često depresija, nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često glavobolja, omaglica Često periferna senzorna neuropatija, disgeuzija	Često sinkopa
Srčani poremećaji	Manje često aritmija[◊]	
Krvožilni poremećaji	Često hipotenzija	Često plućna embolija[^,◊], hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često dispneja[◊], kašalj Često orofaringealna bol, disfonija	Često dispneja[◊]
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često bol u abdomenu[◊], proljev, konstipacija, mučnina, povraćanje, dispepsija Često bol u gornjem dijelu abdomena, stomatitis, suha usta	Često bol u abdomenu[◊], proljev, konstipacija, stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osip[*], pruritus Često suha koža, noćno znojenje, eritem	Često osip[*], pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi, bol u leđima, artralgija Često bol u udovima, mišićna slabost, mišićno-koštana bol, mialgija, bol u vratu	Često mišićna slabost, bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često akutno oštećenje bubrega[◊]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često pireksija, umor, astenija, periferni edem Često malaksalost, zimica	Često umor, astenija

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Pretrage	Vrlo često povišena alanin aminotransferaza Često smanjena težina, povišen bilirubin u krvi	

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava
Algoritam primijenjen kod folikularnog limfoma
Kontrolirano ispitivanje faze III:

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

Ispitivanje folikularnog limfoma s jednom skupinom, faze III:

- Nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja u ≥ 5,0% ispitanika
- Nuspojave 3./4. stupnja u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se pojavili zbog liječenja zabilježeni u ≥ 1,0% ispitanika
- Ozbiljne nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi ozbiljni štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja zabilježeni u ≥ 1,0% ispitanika

◊Štetni događaji koji su u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma zabilježeni kao ozbiljni
+ Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave lijeka
*Osip uključuje preporučene pojmove: osip i makulopapularni osip
**Leukopenija uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjeni broj leukocita
***Limfopenija uključuje preporučene pojmove: limfopenija i smanjeni broj limfocita

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

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

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Nepoznato virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B	Nepoznato virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Rijetko sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato stečena hemofilija	
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko anafilaktička reakcija^ Nepoznato odbacivanje transplantiranog solidnog organa	Rijetko anafilaktička reakcija^

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave na lijek 3. do 4. stupnja / učestalost
Endokrini poremećaji	Često hipertireoidizam	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često plućna hipertenzija	Rijetko plućna hipertenzija Nepoznato intersticijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		Nepoznato pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog crijeva)^
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato akutno zatajenje jetre^, toksični hepatitis^, citolitički hepatitis^, kolestatski hepatitis^, mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis^	Nepoznato akutno zatajenje jetre^, toksični hepatitis^
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Manje često angioedem Rijetko Stevens-Johnsonov sindrom^, toksična epidermalna nekroliza^ Nepoznato leukocitoklastični vaskulitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima^

^Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

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

Neutropenija i trombocitopenija

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

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Neutropenija 4. stupnja opažena je u manjem postotku u skupini RVd nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (2,7% naspram 5,9%) u ispitivanju SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sa sličnom učestalošću u skupini RVd u usporedbi sa skupinom Rd (0,0% naspram 0,4%).

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom
Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalosti neutropenije 4. stupnja (8,5% za Rd i Rd18), u usporedbi s MPT-om (15%). Febrilna neutropenija 4. stupnja opažena je rijetko (0,6% u Rd i Rd18 u usporedbi s 0,7% za MPT).

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom:bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom
Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom učestalosti neutropenije 4. stupnja (34,1% za MPR+R/MPR+p) u usporedbi s MPp+p (7,8%). Opažena je veća učestalost febrilne neutropenije 4. stupnja (1,7% za MPR+R/MPR+p u usporedbi s 0,0% za MPp+p).

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

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

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

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

ispitivanju faze III).

Bolesnici s limfomom plaštenih stanica
Liječenje lenalidomidom u bolesnika s limfomom plaštenih stanica povezano je s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja (43,7% u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 33,7% bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju faze II). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja primijećene su u 6,0% bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 2,4% bolesnika u kontrolnoj skupini.

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

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

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

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

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

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

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

Akutna mijeloična leukemija
Multipli mijelom
Slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML) opaženi su u kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranih multiplih mijeloma u bolesnika koji primaju lenalidomid u kombinaciji s

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

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

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

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

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

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

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

sindroma lize tumora.

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

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX04.

Mehanizam djelovanja

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

Točnije, lenalidomid inhibira proliferaciju i povećava apoptozu određenih tumora hematopoetskih stanica (uključujući tumorske plazma stanice multiplog mijeloma, tumorske stanice folikularnog limfoma te one s delecijama kromosoma 5), pojačava imunitet posredovan T-stanicama i prirodnoubilačkim (NK) stanicama te povećava broj NK stanica, T-stanica i NK T-stanica. Kod mijelodisplastičnog sindroma s del (5q), lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećanjem apoptoze stanica s delecijom (5q).
Kombinacija lenalidomida i rituksimaba povećava staničnu toksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i izravnu tumorsku apoptozu u stanicama folikularnog tumora.
Mehanizam djelovanja lenalidomida uključuje također dodatna djelovanja kao što su antiangiogena i proeritropoetska svojstva. Lenalidomid inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih stanica i stvaranja mikrocirkulacije, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina putem CD34+ hematopoetskih matičnih stanica te inhibira stvaranje proupalnih citokina (npr. TNF-α i IL-6) u monocitima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjene su u šest ispitivanja faze III kod novodijagnosticiranog multiplog mijeloma, dva ispitivanja faze III kod relapsa refraktornog multiplog mijeloma, jednom ispitivanju faze III i jednom ispitivanju faze II kod mijelodisplastičnih sindroma, jednom ispitivanju faze II kod limfoma plaštenih stanica i jednom ispitivanju faze III te jednom ispitivanju faze IIIb kod iNHL-a, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnosticirani multipli mijelom

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

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

CALGB 100104
Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi između 18 i 70 godina s aktivnim multiplim mijelomom koji zahtijeva liječenje i bez napredovanja bolesti poslije početnog liječenja.

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

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

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

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

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

Rezultati ispitivanja za koje su podaci zaključeni 1. veljače 2016., prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS prema procjeni ispitivača		
Medijan[a] vremena PFS, mjeseci (95% CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,7)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2[e]		
Medijan[a] trajanja PFS2, mjeseci (95% CI)[b]	**80,2** (63,3; 101,8)	**52,8** (41,3; 64,0)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,48; 0,78); <0,001	
Ukupno preživljenje		
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)[b]	**111,0** (101,8; NP)	**84,2** (71,0; 102,7)
Stopa preživljenja u 8 godina, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,46; 0,81); <0,001	
Praćenje		
Medijan[f] (min, maks), mjeseci: svi preživjeli bolesnici	**81,9** (0,0; 119,8)	**81,0** (4,1; 119,5)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti;
[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.
[b] 95% CI interval pouzdanosti oko medijana.
[c] Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda povezane s navedenim terapijskim skupinama.
[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu Kaplan-Meierove krivulje razlika između navedenih terapijskih skupina.
[e] Eksploratorni ishod (PFS2). Lenalidomid, koji su primili ispitanici iz skupine placeba koji su bili prešli u skupinu lenalidomida prije napredovanja bolesti, po otkrivanju slijepe šifre ispitivanja nije se smatrao terapijom druge linije.
[f] Medijan se odnosi na trajanje praćenja poslije transplantacije autolognih matičnih stanica u svih preživjelih ispitanika.
Podaci zaključeni: 17. prosinca 2009. i 01. veljače 2016.

IFM 2005-02
Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi < 65 godina u vrijeme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica i postigli barem stabilan odgovor u vrijeme hematološkog oporavka. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa s povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), poslije 2 ciklusa konsolidacije lenalidomida (25 mg na dan, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa). Liječenje je trajalo bez prekida sve do napredovanja bolesti.

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

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

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

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

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

<u>Lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju matičnih stanica</u>

U ispitivanju SWOG S0777 procjenjivao se dodatak bortezomiba osnovnom lenalidomidu i deksametazonu kao početno liječenje, nakon čega je slijedila kontinuirana primjena Rd sve do napredovanja bolesti, u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ili nisu bili prikladni za transplantaciju ili su bili prikladni, ali nisu planirani za skoru transplantaciju matičnih stanica.

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

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

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

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

Tablica 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

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

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti.

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] Dvostrani 95% CI oko medijana vremena.

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

[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu.

[e] Medijan praćenja računao se od datuma randomizacije.

Podaci zaključeni 1. prosinca 2016.

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

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

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

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

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

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

Tablica 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
PFS prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan[a] trajanja PFS-a, mjeseci (95% CI)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2[e] (mjeseci)			
Medijan[a] trajanja PFS2-a, mjeseci (95% CI)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljenje (mjeseci)			
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)[b]	58,9 (56,0; NP)	56,7 (50,1; NP)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		

Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (mjeseci)			
Medijan[f] (min, maks): svi bolesnici	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijeloma[g] n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora (mjeseci) [h]			
Medijan[a] (95% CI)[b]	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapija protiv mijeloma (engl. *antimyeloma therapy*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); d = niska doza deksametazona (engl. *low-dose dexamethasone*); HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna skupina za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = neovisno povjerenstvo za stručnu procjenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo (engl. *not estimable*); OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = djelomični odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentirane progresivne bolesti; Rd18 = Rd davan ≤ 18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor (engl. *very good partial response*); vs = naspram (engl. *versus*)

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] 95% CI interval pouzdanosti oko medijana.

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

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

[e] Eksploratorni ishod (PFS2)

[f] Medijan je univarijantna statistička mjera bez prilagodbe za cenzuru.

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

[h] Podaci zaključeni 24. svibnja 2013.

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

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

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

U ispitivanju, primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 459 bolesnika, s tim da je 152 bolesnika bilo randomizirano na MPR+R, 153 bolesnika bilo je randomizirano na MPR+p, a 154 bolesnika bilo je randomizirano na MPp+p. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike bolesnika prije ispitivanja bile su dobro ujednačene u sve 3 skupine; posebice, približno 50% bolesnika uključenih u svaku skupinu imalo je sljedeće karakteristike: ISS stadij III i klirens kreatinina < 60 mL/min. Medijan dobi bio je 71 godina u skupinama MPR+R i MPR+p i 72 godine u skupini MPp+p.

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

ispitanike iznosio 62,4 mjeseca.

Tablica 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

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

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; M = melfalan; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; p = placebo; P = prednizon; PD = progresivna bolest (engl. progressive disease); PR = djelomični odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest (engl. *stable disease*); VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor.

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni

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

Dodatna pomoćna ispitivanja novodijagnosticiranog multiplog mijeloma

Otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze III (ECOG E4A03) provedeno je u 445 bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom; 222 bolesnika bila su randomizirana u skupinu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona, a 223 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona. Bolesnici randomizirani u skupinu lenalidomid/standardna doza deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan od 1. do 4., 9. do 12 te od 17. do 20. dana svakih 28 dana u prva četiri ciklusa. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1.do 21. dana svakih 28 dana i nisku dozu deksametazona – 40 mg na dan 1., 8., 15. i 22. dana svakih 28 dana. U skupini lenalidomid/niska doza deksametazona, 20 bolesnika (9,1%) imalo je bar jedan prekid doze u usporedbi sa 65 bolesnika (29,3%) u skupini lenalidomid/standardna doza deksametazona.

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

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

Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju

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

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

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

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

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

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

U ovoj udruženoj produljenoj analizi praćenja, medijan vremena do napredovanja bolesti iznosio je 60,1 tjedan (95% CI: 44,3, 73,1) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks (N = 353) nasuprot 20,1 tjednu (95% CI: 17,7, 20,3) u bolesnika liječenih placebom/deks (N = 351). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti iznosio je 48,1 tjedan (95% CI: 36,4, 62,1) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks nasuprot 20,0 tjedana (95% CI: 16,1, 20,1) u bolesnika liječenih placebom/deks. Medijan trajanja liječenja iznosio je 44,0 tjedana (min: 0,1, maks: 254,9) za len/deks te 23,1 tjedan (min: 0,3, maks: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora, djelomičnog odgovora te ukupnog

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

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

Ishod	len/deks (N=353)	placebo/deks (N=351)	
Vrijeme do događaja			**HR [95% CI], p-vrijednost[a]**
Vrijeme do napredovanja bolesti Medijan [95% CI], tjedni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Preživljenje bez napredovanja bolesti Medijan [95% CI], tjedni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Ukupno preživljenje Medijan [95% CI], tjedni Jednogodišnja ukupna stopa preživljenja	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Stopa odgovora			**Omjer izgleda [95% CI], p-vrijednost[b]**
Ukupni odgovor [n, %] Potpuni odgovor [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

[a]: Dvostrani log-rang test koji uspoređuje krivulje preživljenja između skupina liječenja.
[b]: Dvostrani hi-kvadrat test s korigiranim kontinuitetom.

Mijelodisplastični sindromi

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

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

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

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

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

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

† Ispitanici liječeni lenalidomidom u dozi od 10 mg tijekom 21 dana u 28-dnevnim ciklusima
†† Ispitanici liječeni lenalidomidom u dozi od 5 mg tijekom 28 dana u 28-dnevnim ciklusima
* Većina bolesnika koja je primala placebo, prekinula je dvostruko slijepo liječenje nakon 16 tjedana zbog nedostatka djelotvornosti, a zatim su se uključili u otvorenu fazu ispitivanja.
# Povezano s porastom u hemoglobinu od ≥ 1 g/dL
∞ ND = nije dosegnuto (tj. medijan nije dosegnut)

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

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

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

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

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

Limfom plaštenih stanica

Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u bolesnika s limfomom plaštenih stanica u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II, u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka prema izboru liječnika ispitivača u bolesnika koji su se pokazali refraktorni na zadnji režim liječenja ili su imali od jednog do tri relapsa (ispitivanje MCL-002).
Uključeni su bili bolesnici u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim limfomom plaštenih stanica i bolešću mjerljivom CT-om. Uvjet je bio da su bolesnici prije bili odgovarajuće liječeni najmanje jednim prethodnim kombiniranim kemoterapijskim režimom. Osim toga, u trenutku uključivanja u ispitivanje bolesnici nisu smjeli biti prikladni za intenzivnu kemoterapiju i/ili transplantaciju. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lenalidomid ili u kontrolnu skupinu. Liječenje prema izboru liječnika ispitivača izabrano je prije randomizacije, a sastojalo se od monoterapije klorambucila, citarabina, rituksimaba, fludarabina ili gemcitabina.

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

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

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

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

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

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

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

transplantation); SD = stabilna bolest; SE = standardna pogreška.
[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.
b Raspon je izračunat kao 95% CI oko medijana vremena preživljenja.
[c] Srednja vrijednost i medijan su univarijantne statističke mjere bez prilagodbe za cenzuru.
[d] Stratifikacijske varijable uključivale su vrijeme od postavljanja dijagnoze do prve doze (< 3 godine i ≥ 3 godine), vrijeme od zadnje prethodne sistemske terapije protiv limfoma do prve doze (< 6 mjeseci i ≥ 6 mjeseci), prethodna transplantacija matičnih stanica (da ili ne) i MIPI na početku ispitivanja (nizak, srednji i visoki rizik).
[e] Sekvencijski test temeljio se na statističkoj ponderiranoj srednjoj vrijednosti log-rang testa koristeći nestratificirani log-rang test za povećanje veličine uzorka i nestratificirani log-rang test primarne analize. Ponderiranje se temeljilo na događajima opaženim do trenutka održavanja trećeg sastanka Povjerenstva za praćenje podataka (DMC) te na razlici između opaženih i očekivanih događaja u vrijeme primarne analize. Prikazani su povezani sekvencijski omjer hazarda i pripadajući 95% CI.

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

Folikularni limfom

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

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

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

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

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

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

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

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

	Folikularni limfom (N = 295)	
	Lenalidomid i rituksimab (N = 147)	Placebo i rituksimab (N = 148)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (EMA-ina pravila cenzuriranja)		
Medijan PFS-a[a] (95% CI) (mjeseci)	39,4 (25,1; NP)	13.8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-vrijednost	< 0,0001[c]	
Objektivni odgovor (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Potpuni odgovor[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trajanje odgovora[d] (medijan) (mjeseci) 95% CI[a]	36,6 (24,9; NP)	15,5 (11,2; 25,0)
Ukupno preživljenje[d,e] (OS)		
Stopa OS-a u 5. godini, n % 95% Cl	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Praćenje		
Medijan trajanja praćenja (min, maks) (mjeseci)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Procjena medijana na temelju Kaplan-Meierove analize.
[b] Omjer hazarda i njegov interval pouzdanosti procijenjeni su na temelju nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda.
[c] p-vrijednost na temelju log-rang testa.
[d] Za sekundarne i eksploratorne mjere ishoda nisu kontrolirane α-vrijednosti.
[e] Pri medijanu praćenja od 66,14 mjeseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u skupini R2 i 38 u kontrolnoj skupini.
[f] Točan interval pouzdanosti za binomnu distribuciju.

Folikularni limfom u bolesnika refraktornih na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Ukupno 232 ispitanika u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim folikularnim limfomom (1., 2., 3a stupnja ili limfomom marginalne zone) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa, uključeno je u razdoblje početnog liječenja od 12 ciklusa lenalidomida plus rituksimab. Ispitanici koji su do kraja razdoblja indukcijske terapije postigli CR/Cru, PR ili SD bili su randomizirani za uključivanje u razdoblje terapije održavanja. Svi uključeni ispitanici morali su prethodno biti liječeni najmanje jednom sistemskom terapijom protiv limfoma. Za razliku od ispitivanja NHL-007, ispitivanje NHL-008 uključilo je bolesnike koji su bili refraktorni na rituksimab (bez odgovora ili relaps unutar 6 mjeseci terapije rituksimabom ili one koji su bili dvostruko refraktorni na rituksimab i kemoterapiju).

Tijekom indukcijskog razdoblja, ispitanici su primali 20 mg lenalidomida od 1. do 21. dana u ponavljanim 28-dnevnim ciklusima do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka na sudjelovanje ili progresije bolesti. Dozu rituksimaba od 375 mg/m^2 ispitanici su primali svaki tjedan u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) i 1. dana svakog drugog 28-dnevnog ciklusa (u 3., 5., 7., 9. i 11. ciklusu) do 12 ciklusa terapije. Svi izračuni doza rituksimaba temeljili su se na tjelesnoj površini bolesnika i stvarnoj težini bolesnika.

Prikazani podaci temelje se na interim analizi usmjerenoj na razdoblje indukcijskog liječenja jedne skupine. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na stopi ukupnog odgovora (ORR), pri čemu je

primarna mjera ishoda bila najbolji postignuti odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor Međunarodne radne skupine iz 1999. godine (engl. *International Working Group Response Criteria*, IWGRC). Sekundarni cilj bio je procijeniti druge parametre djelotvornosti kao što je trajanje odgovora (DoR).

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

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

CI = interval pouzdanosti; DoR = trajanje odgovora; FL = folikularni limfom
[a] U ovom ispitivanju, populacija za primarnu analizu bila je populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost indukcijskog liječenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).
[b] Trajanje odgovora definirano je kao vrijeme (mjeseci) od početnog odgovora (najmanje djelomični odgovor (PR)) do dokumentirane progresije bolesti ili smrti, štogod je nastupilo prvo.
[c] Statistički podaci dobiveni su na temelju Kaplan-Meierove metode; 95% CI temelji se na Greenwoodovoj formuli.
Napomena: Analiza je provedena samo za bolesnike koji su postigli djelomični (PR) ili bolji odgovor nakon datuma primjene prve doze indukcijske terapije i prije bilo kakvog liječenja u razdoblju održavanja te bilo kakve naknadne terapije protiv limfoma u razdoblju indukcijskog liječenja. Postotak se temelji na ukupnom broju ispitanika s odgovorom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja specifično za referentni lijek koji sadrži lenalidomid za liječenje neoplazmi zrelih B-stanica, koja se odnosi na sve podskupine pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija i eliminacija

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

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

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

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

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

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

Starije osobe

Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi procijenila farmakokinetiku lenalidomida posebice u starijih

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Drugi intrinzični čimbenici

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon peroralne primjene bile su > 2000 mg/kg/dan u glodavaca. Ponovljena peroralna primjena doza od 75, 150 i 300 mg/kg/dan u štakora u trajanju do 26 tjedana dovela je do reverzibilnog porasta mineralizacije pijelona bubrega povezanog s liječenjem u sve tri doze, a ta je pojava bila najviše zapažena u ženki. Smatra se da je razina neuočljivog štetnog učinka (engl. *no observable adverse effect level* (NOAEL)) manja od 75 mg/kg/dan te je približno 25 puta veća od dnevne doze izloženosti u ljudi na temelju AUC izloženosti. Ponovljena peroralna primjena doza od 4 i 6 mg/kg/dan kod majmuna u trajanju do 20 tjedana dovela je do smrtnosti i značajne toksičnosti (znatan gubitak na težini, smanjeni broj eritrocita i leukocita te trombocita, krvarenje u više organa, upala probavnog sustava, atrofija

limfoidnog tkiva i koštane srži). Ponavljane doze od 1 i 2 mg/kg/dan peroralno primjenjivane na majmunima u trajanju do 1 godine dovele su do reverzibilnih promjena u celularnosti koštane srži, blagog pada u omjeru mijeloidnih i eritroidnih stanica i atrofije timusa. Blaga supresija broja leukocita opažena je pri dozama od 1 mg/kg/dan koje odgovaraju približno istoj dozi za ljude temeljem usporedbi vrijednosti AUC-a.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
kukuruzni škrob, prethodno geliran
tartaratna kiselina (E334)
gliceroldibehenat

Ovojnica kapsule

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo carmine (E132)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- željezov oksid, crni (E172)

Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
indigo carmine (E132)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- željezov oksid, crni (E172)

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)

titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- povidon
- titanijev dioksid (E171)

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
indigo carmine (E132)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- povidon
- titanijev dioksid (E171)

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
indigo carmine (E132)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- željezov oksid, crni (E172)

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo carmine (E132)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)
- željezov oksid, crni (E172)

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule
hipromeloza
karagenan (E407)
kalijev klorid (E508)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
tinta za označavanje:
- šelak (E904)

- povidon
- titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister s jediničnim dozama koji se otvara odljepljivanjem (OPA/Al/PVC//PET/Al), kalendarsko pakiranje: 7 x 1 ili 21 x 1 tvrda kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/001
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/002

Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/003
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/004

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/005
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/006

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/007
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/008

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/009
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/010

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/011
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/012

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule
7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/013
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Hrvatska

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Njemačka

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

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

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

1. Nositelj odobrenja dogovorit će pojedinosti programa kontroliranog pristupa lijeku s nacionalnim

nadležnim tijelima te provoditi taj program na nacionalnoj razini kako bi osigurao da će:

- prije propisivanja (i prije izdavanja, gdje je to prikladno, sukladno dogovoru s nacionalnim nadležnim tijelom) svi zdravstveni radnici koji namjeravaju propisivati (i izdavati) Lenalidomid Krka dobiti edukacijski materijal za zdravstvene radnike koji sadrži sljedeće:
    - edukacijsku brošuru za zdravstvene radnike
    - edukacijske brošure za bolesnike
    - kartice za bolesnike
    - obrasce potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima
    - informaciju o tome gdje se može naći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka.

2. Nositelj odobrenja provodit će program prevencije trudnoće u svakoj državi članici. Pojedinosti programa prevencije trudnoće treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelima u svakoj državi članici i uspostaviti ga prije stavljanja lijeka u promet.
3. Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelom svake države članice konačni tekst pisma zdravstvenim radnicima i sadržaj edukacijskog materijala za zdravstvene radnike prije stavljanja lijeka u promet te osigurati da materijali sadrže ključne elemente opisane u nastavku.
4. Nositelj odobrenja dogovorit će uvođenje programa kontroliranog pristupa lijeku u svakoj državi članici.

<u>Glavni elementi koje je potrebno uključiti</u>

<u>Edukacijski materijal za zdravstvene radnike</u>
Edukacijski materijal za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće elemente:

Edukacijska brošura za zdravstvene radnike

- osnovna saznanja o lenalidomidu
- maksimalno trajanje propisanog liječenja:
    - 4 tjedna za žene u reproduktivnoj dobi
    - 12 tjedana za muškarce i žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti zbog teratogenosti lenalidomida u životinja i očekivanog teratogenog učinka lenalidomida u ljudi
- upute o rukovanju blisterima ili kapsulama lijeka Lenalidomid Krka za zdravstvene radnike i njegovatelje
- obveze zdravstvenih radnika koji namjeravaju propisivati ili izdavati Lenalidomid Krka
    - potreba za pružanjem iscrpnih objašnjenja i savjetovanja bolesniku
    - bolesnici trebaju biti sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu lijeka Lenalidomid Krka
    - potreba za davanjem odgovarajuće edukacijske brošure i kartice za bolesnika i/ili ekvivalentnih materijala bolesnicima
- <u>sigurnosni savjeti koji vrijede za sve bolesnike</u>
    - opis rizika od reakcije razbuktavanja tumora u bolesnika s limfomom plaštenih stanica i folikularnim limfomom
    - opis rizika od napredovanja bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima uključujući stope incidencije iz kliničkih ispitivanja
    - opis rizika od pojave druge primarne zloćudne bolesti
    - specifični lokalni zahtjevi za propisivanjem i izdavanjem lenalidomida
    - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku
    - da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Krka
- <u>opis programa prevencije trudnoće i kategorizacija bolesnika na temelju spola i reproduktivne dobi</u>
    - algoritam za provedbu programa prevencije trudnoće
    - definicija žena u reproduktivnoj dobi i mjera koje liječnik koji propisuje lijek treba poduzeti ako reproduktivni status bolesnice nije jasan
- <u>sigurnosni savjeti za žene u reproduktivnoj dobi</u>
    - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
    - opis programa prevencije trudnoće

    - potreba za učinkovitom kontracepcijom (čak i ako žena ima amenoreju) i definicija učinkovite kontracepcije
    - ako treba promijeniti ili prestati koristiti metodu kontracepcije, treba obavijestiti:
        - liječnika koji joj je propisao kontracepciju da uzima lenalidomid
        - liječnika koji je propisao lenalidomid da je prestala koristiti ili promijenila metodu kontracepcije
    - režim testiranja na trudnoću
        - savjeti o prikladnim testovima
        - prije početka liječenja
        - tijekom liječenja na temelju metode kontracepcije
        - nakon završetka liječenja
    - potreba za prekidom uzimanja lijeka Lenalidomid Krka odmah nakon sumnje na trudnoću
    - potreba da odmah obavijesti svog liječnika čim se pojavi sumnja na trudnoću
- <u>sigurnosni savjeti za muškarce</u>
    - potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti
    - potreba za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi i ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako se partner podvrgnuo vazektomiji)
        - tijekom liječenja lijekom Lenalidomid Krka
        - još najmanje 7 dana nakon zadnje doze
    - da bolesnik ne smije darivati sjeme ili spermu tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Krka
    - ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima Lenalidomid Krka ili ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka Lenalidomid Krka, odmah treba obavijestiti svog liječnika
- <u>zahtjevi u slučaju trudnoće</u>
    - upute da bolesnica prestane uzimati Lenalidomid Krka čim se pojavi sumnja na trudnoću
    - potreba da se bolesnica uputi na pregled i savjetovanje liječniku specijaliziranom ili iskusnom u zbrinjavanju i dijagnosticiranju teratogenih učinaka radi procjene i savjetovanja
    - lokalni kontakt podaci za prijavljivanje svake sumnje na trudnoću čim se sumnja pojavi
- <u>lokalni kontakt podaci za prijavljivanje nuspojava</u>

<u>Edukacijske brošure za bolesnike</u>

Edukacijske brošure za bolesnike dijele se u 3 vrste:
- brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi i njihove partnere
- brošura za bolesnice koje nisu u reproduktivnoj dobi
- brošura za muške bolesnike

Sve edukacijske brošure za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće informacije:
- da je lenalidomid teratogen za životinje te se očekuje da će biti teratogen i za ljude
- opis kartice za bolesnika i zašto je ona potrebna
- smjernice za rukovanje lijekom Lenalidomid Krka za bolesnike, njegovatelje i članove obitelji
- nacionalne i druge primjenjive specifične dogovore za izdavanje lijeka Lenalidomid Krka
- da bolesnik ne smije davati Lenalidomid Krka nijednoj drugoj osobi
- da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka liječenja lijekom Lenalidomid Krka
- da bolesnik mora obavijestiti svog liječnika o svim štetnim događajima
- da na kraju liječenja treba sve neupotrijebljene kapsule vratiti ljekarniku

U odgovarajućoj brošuri treba navesti i sljedeće informacije:

<u>Brošura za bolesnice u reproduktivnoj dobi</u>
- potreba za izbjegavanjem fetalne izloženosti

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

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

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

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima dijele se u 3 vrste:
- za žene u reproduktivnoj dobi
- za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi
- za muške bolesnike

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

Obrasci potvrde o upoznatosti bolesnika s rizicima za žene u reproduktivnoj dobi moraju sadržavati i sljedeće informacije:
- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
    - potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti

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

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

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

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

- potvrdu da je liječnik razgovarao o sljedećem:
  - potrebi za izbjegavanjem fetalne izloženosti
  - da je lenalidomid nađen u sjemenu i potrebi za uporabom prezervativa ako je partnerica trudna ili je u reproduktivnoj dobi, a ne primjenjuje učinkovitu kontracepciju (čak i ako je muškarac podvrgnut vazektomiji)
  - ako njegova partnerica zatrudni, bolesnik treba odmah obavijestiti svog liječnika i uvijek upotrebljavati prezervative
  - da ne smije davati lijek nijednoj drugoj osobi
  - da ne smije darivati krv ili sjeme tijekom liječenja (uključujući privremene prekide liječenja) i još najmanje 7 dana nakon prestanka uzimanja lijeka Lenalidomid Krka
  - da na kraju liječenja sve neupotrijebljene kapsule treba vratiti ljekarniku

PRILOG III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 2,5 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/001
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 2,5 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 5 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/003
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 5 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 7,5 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/005
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 7,5 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 10 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/007
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 10 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 15 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/009
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 15 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 20 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/011
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 20 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule
lenalidomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 25 mg lenalidomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrda kapsula

7 x 1 tvrda kapsula
21 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

7 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/013
21 x 1 tvrda kapsula: EU/1/20/1519/014

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lenalidomid Krka 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Krka 25 mg kapsule
lenalidomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. Savijte i otrgnite
2. Odlijepite

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Lenalidomid Krka i za što se koristi

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

Za što se koristi Lenalidomid Krka
Lenalidomid Krka se primjenjuje u odraslih za liječenje:
- multiplog mijeloma
- mijelodisplastičnih sindroma
- limfoma plaštenih stanica
- folikularnog limfoma

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

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

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

Novodijagnosticirani multipli mijelom – u bolesnika u kojih nije moguća transplantacija koštane srži
Lenalidomid Krka se uzima s drugim lijekovima. Među njima mogu biti:
- kemoterapijski lijek pod nazivom „bortezomib”

- protuupalni lijek pod nazivom „deksametazon”
- kemoterapijski lijek pod nazivom „melfalan” i
- imunosupresivni lijek pod nazivom ‘prednizon’.

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

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

Multipli mijelom – u bolesnika koji su prethodno liječeni
Lenalidomid Krka se uzima zajedno s protuupalnim lijekom pod nazivom „deksametazon”.

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

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

Lenalidomid Krka se koristi za liječenje odraslih bolesnika kojima je dijagnosticiran mijelodisplastični sindrom, ali samo ako su ispunjeni ovi uvjeti:
- potrebne su Vam redovite transfuzije krvi kako biste liječili nisku razinu crvenih krvnih stanica („anemija ovisna o transfuziji“).
- imate abnormalnost stanica u koštanoj srži što se naziva „izolirana citogenetska abnormalnost s delecijom 5q“. To znači da Vaše tijelo ne stvara dovoljno zdravih krvnih stanica.
- drugi oblici terapija, kojima ste prije liječeni, za Vas nisu prikladni ili ne djeluju dovoljno dobro.

Lenalidomid Krka može povećati broj zdravih crvenih krvnih stanica koje tijelo stvara tako da smanjuje broj abnormalnih stanica:
- to može smanjiti broj potrebnih transfuzija krvi. Moguće je da Vam transfuzije više neće biti potrebne.

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

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

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

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

Kako Lenalidomid Krka djeluje
Lenalidomid Krka djeluje na imunološki sustav te izravno napada stanice raka. Djeluje na brojne različite načine:
- zaustavljanjem razvoja stanica raka
- zaustavljanjem rasta krvnih žila raka
- poticanjem dijela imunološkog sustava da napada stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lenalidomid Krka

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

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

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

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

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

U bilo kojem trenutku za vrijeme ili nakon liječenja, odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako:
- Vam se pojavi zamagljen vid, gubitak vida ili dvostruka slika, poteškoće u govoru, slabost u ruci ili nozi, promjene u načinu hodanja ili problemi s ravnotežom, utrnulost koja ne prolazi, smanjen osjet ili gubitak osjeta, gubitak pamćenja ili smetenost. Sve to mogu biti simptomi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga poznatog kao progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ako ste imali te simptome prije početka liječenja lijekom Lenalidomid Krka, obavijestite svojeg liječnika o svim promjenama simptoma.
- osjetite nedostatak zraka, umor, omaglicu, bol u prsnom košu, ubrzane otkucaje srca ili oticanje nogu ili gležnjeva. To mogu biti simptomi ozbiljnog stanja koje se naziva plućna hipertenzija (pogledajte dio 4).

Testovi i pretrage
Prije i tijekom liječenja lijekom Lenalidomid Krka podvrgavat ćete se redovitim pretragama krvi. To je potrebno zato što Lenalidomid Krka može prouzročiti pad broja krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije (leukociti) i pomažu u zgrušavanju krvi (trombociti).
Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:
- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana liječenja
- zatim najmanje svaki mjesec nakon toga.

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

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

Za bolesnike s limfomom plaštenih stanica koji uzimaju Lenalidomid Krka
Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:
- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana (2 ciklusa) liječenja
- zatim svaka 2 tjedna u 3. i 4. ciklusu (pogledajte dio 3 „Ciklus liječenja“ za više informacija)
- zatim na početku svakog ciklusa i
- najmanje svaki mjesec.

Za bolesnike s folikularnim limfomom koji uzimaju Lenalidomid Krka
Liječnik će od Vas zatražiti da pretrage krvi obavite:
- prije liječenja
- svaki tjedan tijekom prva 3 tjedna (1 ciklus) liječenja
- zatim svaka 2 tjedna u 2. i 4. ciklusu (pogledajte dio 3 „Ciklus liječenja“ za više informacija).
- zatim na početku svakog ciklusa i najmanje svaki mjesec.

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

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

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

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

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

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

Drugi lijekovi i Lenalidomid Krka
Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno zbog toga što Lenalidomid Krka može utjecati na djelovanje drugih lijekova. Isto tako, drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje Lenalidomid Krka.

Posebice recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
- neke lijekove za sprječavanje trudnoće poput oralnih kontraceptiva jer mogu prestati djelovati
- neke lijekove za liječenje srca – poput digoksina
- neke lijekove za razrjeđivanje krvi – poput varfarina.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija – informacije za žene i muškarce

Trudnoća
Za žene koje uzimaju Lenalidomid Krka
- Ne smijete uzimati Lenalidomid Krka ako ste trudni jer se očekuje da će naškoditi nerođenom djetetu.
- Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate Lenalidomid Krka. Stoga, morate primjenjivati djelotvorne metode kontracepcije ako ste žena u plodnoj dobi (pogledajte dio „Kontracepcija“).
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Lenalidomid Krka, morate prekinuti liječenje i odmah obavijestiti svog liječnika.

Za muškarce koji uzimaju Lenalidomid Krka
- Ako Vaša partnerica zatrudni dok Vi uzimate Lenalidomid Krka, odmah obavijestite svog liječnika. Preporučuje se da Vaša partnerica potraži medicinski savjet.
- Također, morate primjenjivati djelotvorne metode kontracepcije (pogledajte dio „Kontracepcija“).

Dojenje
Ne smijete dojiti dok uzimate Lenalidomid Krka jer nije poznato izlučuje li se Lenalidomid Krka u majčino mlijeko.

Kontracepcija
Za žene koje uzimaju Lenalidomid Krka
Prije početka liječenja pitajte svog liječnika možete li zatrudnjeti, čak i ako mislite da to nije vjerojatno.

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

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima
Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako osjećate omaglicu, umor, pospanost, vrtoglavicu ili imate zamagljen vid nakon što ste uzeli Lenalidomid Krka.

3. Kako uzimati Lenalidomid Krka

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

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

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

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

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

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

ILI
Lenalidomid Krka se uzima u određene dane tijekom 4 tjedna (28 dana).

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

Koliko lijeka Lenalidomid Krka uzeti
Prije nego što započnete liječenje, liječnik će Vam reći:

- koliko lijeka Lenalidomid Krka morate uzeti
- koliko drugih lijekova morate uzeti u kombinaciji s lijekom Lenalidomid Krka, ako ih uopće morate uzeti
- na koje dane ciklusa liječenja morate uzeti svaki od tih lijekova.

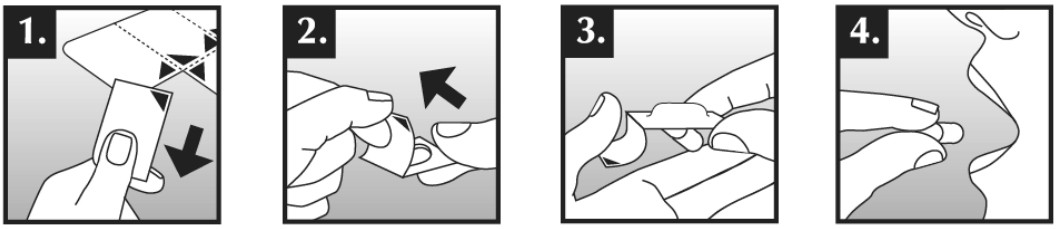
Kako i kada uzeti Lenalidomid Krka

- Kapsule progutajte cijele, po mogućnosti s vodom.
- Nemojte lomiti, otvarati ili žvakati kapsule. Ako prašak iz razlomljene kapsule Lenalidomid Krka dođe u dodir s kožom, odmah temeljito isperite kožu vodom i sapunom.
- Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici, njegovatelji i članovi obitelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti, i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama.
- Kapsule se mogu uzeti s hranom ili bez nje.
- Lenalidomid Krka treba uzimati otprilike u isto vrijeme svakoga dana određenog za uzimanje lijeka.

Uzimanje lijeka
Vađenje kapsule iz blistera:

1. Pridržite blister na rubu te nježnim povlačenjem duž linije perforacije izdvojite jedan odjeljak iz ostatka blistera.

2. Povucite rub folije i potpuno odlijepite foliju.
3. Nježno istresite kapsulu u ruku.
4. Progutajte kapsulu cijelu, po mogućnosti s vodom.



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

Ako uzmete više lijeka Lenalidomid Krka nego što ste trebali
Ako uzmete više lijeka Lenalidomid Krka nego što Vam je propisano, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Lenalidomid Krka
Ako ste zaboravili uzeti Lenalidomid Krka u svoje redovno vrijeme i:
- prošlo je manje od 12 sati - odmah uzmite kapsulu
- prošlo je više od 12 sati - nemojte uzeti kapsulu. Uzmite sljedeću kapsulu u uobičajeno vrijeme sljedećega dana.

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

4. Moguće nuspojave

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

Prestanite uzimati Lenalidomid Krka i odmah posjetite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda ćete trebati hitno medicinsko liječenje:
- koprivnjača, osipi, oticanje očiju, usta ili lica, otežano disanje ili svrbež, što mogu biti simptomi ozbiljnih vrsta alergijskih reakcija koje se nazivaju angioedem i anafilaktička reakcija.
- ozbiljna alergijska reakcija koja može početi kao osip na jednom području, a zatim se proširiti uz opsežan gubitak kože po cijelom tijelu (Stevens-Johnsonov sindrom i/ili toksična epidermalna nekroliza).
- proširen osip, visoka tjelesna temperatura, povišeni jetreni enzimi, poremećaji krvi (eozinofilija), povećani limfni čvorovi i zahvaćenost drugih organa (reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima također poznata kao DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek). Pogledajte također dio 2.

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

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

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

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- pad broja crvenih krvnih stanica koji može prouzročiti anemiju koja vodi do umora i slabosti
- osipi, svrbež
- grčevi u mišićima, slabost u mišićima, bolovi u mišićima, bol u kostima, bol u zglobovima, bol u leđima, bol u udovima
- opće oticanje uključujući oticanje ruku i nogu
- slabost, umor
- vrućica i simptomi nalik gripi uključujući vrućicu, bol u mišićima, glavobolju, uhobolju, kašalj i zimicu
- utrnulost, trnci ili osjećaj pečenja na koži, bolovi u šakama ili stopalima, omaglica, nevoljno drhtanje
- smanjen apetit, promijenjen osjet okusa
- pojačana bol, povećanje veličine tumora ili crvenilo oko tumora
- gubitak tjelesne težine
- zatvor, proljev, mučnina, povraćanje, bol u želucu, žgaravica
- niske razine kalija ili kalcija i/ili natrija u krvi
- aktivnost štitne žlijezde slabija od normalne
- bol u nogama (koji može biti simptom tromboze), bol u prsnom košu ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima, zvanih plućna embolija)
- sve vrste infekcija uključujući infekciju sinusa koji se nalaze oko nosa, infekciju pluća i gornjih dišnih puteva
- nedostatak zraka
- zamagljen vid
- zamućenje oka (katarakta)
- tegobe s bubrezima koje uključuju nepravilan rad bubrega ili nemogućnost održavanja normalne funkcije
- poremećeni rezultati jetrenih pretraga
- porast vrijednosti jetrenih pretraga
- promjene razine proteina u krvi što može prouzročiti oticanje arterija (vaskulitis)
- porast razine šećera u krvi (dijabetes)
- sniženje razine šećera u krvi
- glavobolja
- krvarenje iz nosa
- suha koža
- depresija, promjene raspoloženja, teškoće sa spavanjem
- kašalj
- pad krvnog tlaka
- nejasan osjećaj tjelesne nelagode, loše osjećanje
- ranice u ustima zbog upale, suha usta
- dehidracija

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- razaranje crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)
- određeni tipovi tumora kože
- krvarenje iz desni, želuca ili crijeva
- povišeni krvni tlak, spori, brzi ili nepravilni otkucaji srca
- porast količine tvari koja nastaje normalnom i abnormalnom razgradnjom crvenih krvnih stanica

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

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- krvarenje unutar lubanje
- problemi s krvotokom
- gubitak vida
- gubitak spolne želje (libida)
- prekomjerno mokrenje s bolom u kostima i slabošću, što mogu biti simptomi poremećaja bubrega (Fanconijev sindrom)
- žuta pigmentacija kože, sluznice ili očiju (žutica), blijeda boja stolice, tamno obojena mokraća, svrbež kože, osip, bol ili oticanje trbuha – to mogu biti simptomi oštećenja jetre (zatajenje jetre)
- bol u trbuhu, nadutost ili proljev, što može biti simptom upale debelog crijeva (zvane kolitis ili cekitis)
- oštećenje bubrežnih stanica (nekroza bubrežnih tubula)
- promjena boje kože, osjetljivost na sunčevu svjetlost
- sindrom lize tumora – metaboličke komplikacije koje mogu nastati tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja. Ove komplikacije prouzročene su produktima raspada umirućih stanica raka i mogu uključivati sljedeće: promjene u biokemijskom sastavu krvi, povišene vrijednosti kalija, fosfora i mokraćne kiseline te snižene vrijednosti kalcija što posljedično vodi do promjena u funkciji bubrega, srčanih otkucaja, do napadaja i ponekad smrti.
- povećanje krvnog tlaka u krvnim žilama koje opskrbljuju pluća (plućna hipertenzija).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- iznenadna ili blaga, ali pogoršavajuća bol u gornjem dijelu trbuha i/ili leđa, koja se nastavlja

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

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lenalidomid Krka

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lenalidomid Krka sadrži
- Djelatna tvar je lenalidomid. Jedna tvrda kapsula sadrži lenalidomidklorid hidrat u količini koja odgovara 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ili 25 mg lenalidomida.

- Drugi sastojci u sadržaju kapsule su manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), prethodno geliran kukuruzni škrob, tartaratna kiselina (E334) i gliceroldibehenat.

- Drugi sastojci u ovojnici kapsule su:
  Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule:
  hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), indigo carmine (E132), tinta za označavanje (šelak (E904), crni željezov oksid (E172)).

  Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule:
  hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), indigo carmine (E132), tinta za označavanje (šelak (E904), crni željezov oksid (E172)).

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule:
hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), tinta za označavanje (šelak (E904), povidon, titanijev dioksid (E171)).

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule:
hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), indigo carmine (E132), tinta za označavanje (šelak (E904), povidon, titanijev dioksid (E171)).

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule:
hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), indigo carmine (E132), tinta za označavanje (šelak (E904), crni željezov oksid (E172)).

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule:
hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), indigo carmine (E132), tinta za označavanje (šelak (E904), crni željezov oksid (E172)).

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule:
hipromeloza, karagenan (E407), kalijev klorid (E508), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), tinta za označavanje (šelak (E904), povidon, titanijev dioksid (E171)).

Kako Lenalidomid Krka izgleda i sadržaj pakiranja
Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je zeleno s utisnutom crnom oznakom 2.5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 4, duljina 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je plava, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 2, duljina 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 7.5. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 1, duljina 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 10. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 0, duljina 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 15. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 2, duljina 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je zelena, tijelo kapsule je plavo s utisnutom crnom oznakom 20. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 1, duljina 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg tvrde kapsule (kapsule):
Kapica kapsule je smeđa, tijelo kapsule je smeđe s utisnutom bijelom oznakom 25. Sadržaj kapsule je bijeli do žuto bijeli ili smeđe bijeli prašak. Veličina tvrde kapsule: 0, duljina 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka je dostupan u kutijama koje sadrže 7 x 1 ili 21 x 1 tvrdu kapsulu u blisterima s kalendarskim pakiranjem s jediničnim dozama koji se otvaraju odljepljivanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Hrvatska
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ova uputa je posljednji put revidirana

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