

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule
Lenalidomide Accord 5 mg capsule
Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule
Lenalidomide Accord 10 mg capsule
Lenalidomide Accord 15 mg capsule
Lenalidomide Accord 20 mg capsule
Lenalidomide Accord 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 2,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 36 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 33 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 7,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 50 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 10 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 67 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 15 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 100 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 20 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 134 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomide Accord 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 167 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 5, cu lungimea de aproximativ 11,0-11,8 mm, cu capac gri și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „2,5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 5, cu lungimea de aproximativ 11,0-11,8 mm, cu capac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 7.5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 4 cu lungimea de aproximativ 14,0-14,8 mm, cu capac mov și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „7,5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 10 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 3 cu lungimea de aproximativ 15,4-16,2 mm, cu capac de culoare verde deschis și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „10 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 15 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 2 cu lungimea de aproximativ 17,4-18,2 mm, cu capac portocaliu opac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „15 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 20 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 1 cu lungimea de aproximativ 19,0-19,8 mm, cu capac verde opac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „20 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 25 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 0”cu lungimea de aproximativ 21,0-21,8, cu capac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „25 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mielom multiplu

Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem.

Lenalidomide Accord, ca tratament combinat cu dexametazonă, cu bortezomib și dexametazonă sau cu melfalan și prednison, (vezi pct. 4.2), este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.

Lenalidomide Accord este indicat, în asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Sindroame mielodisplazice

Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate.

Limfom cu celule de manta

Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta recidivant sau refractar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Limfom folicular

În asociere cu rituximab (anticorp anti-CD20), Lenalidomide Accord este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular tratat anterior (Gradul 1 – 3a).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lenalidomide Accord trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în administrarea tratamentelor citostatice.

Pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Acest regim de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator (vezi pct. 4.4).
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
- În cazul apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

Doze

Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND)

Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși transplantului autolog de celule stem (TACS)

Întreținerea cu lenalidomidă trebuie inițiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este $< 1,0 \times 10^9/l$, și/sau numărul de trombocite este $< 75 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1-28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariția intoleranței. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• Etapele reducerii dozelor

	Doza inițială (10 mg)	În cazul creșterii dozei (15 mg) ^a
Nivel de dozaj -1	5 mg	10 mg
Nivel de dozaj -2	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)	5 mg
Nivel de dozaj -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)
	Nu administrați doze sub 5 mg (zilele 1-21 la fiecare 28 zile)	

^a După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

• Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg

Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul
-------------------	--------	---------------

^aReducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^a
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^a În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile.

- *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive : $NAN \geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

- Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib și dexametazonă. Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi pct. 5.1 și Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament inițial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

- *Etapele reducerii dozelor*

	Lenalidomidă ^a
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

^a Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

- *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acțiune
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

- *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Atunci când NAN	Curs recomandat de acțiune ^a
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când se observă alte toxicități hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

- *Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant*

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/L$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

^a Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatore de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 25 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj - 2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile. Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

• *Etapele reducerii dozelor*

Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză

mai mică de 5 mg pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Sindroame mielodisplazice (SMD)

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 25 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

• *Etapele reducerii dozelor*

Doza inițială	10 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 21, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -1	5,0 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -2	2,5 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -3	2,5 la fiecare două zile, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade până la valori $< 25 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ în cel puțin 2 ocazii timp de ≥ 7 zile sau când numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$ în orice moment	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, - 2 sau -3)

• *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, - 2 sau -3)

Înteruperea administrării lenalidomidei

Pacienții care nu prezintă cel puțin un răspuns eritroid minor în decurs de 4 luni de la începerea tratamentului, demonstrat printr-o reducere cu cel puțin 50% a necesarului de transfuzii sau, în cazul în care nu s-au efectuat transfuzii, o creștere de 1 g/dl a valorilor hemoglobinei, trebuie să întrerupă tratamentul cu lenalidomidă.

Limfom cu celule de manta (LCM)

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

• Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	25 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -1	20 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -2	15 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -3	10 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -4	5 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -5	2,5 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile ¹ 5 mg o dată la două zile în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile

¹ - În țările în care capsula de 2,5 mg este disponibilă.

• Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete (HCG) cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori $\geq 60 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori $\geq 60 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3, -4 sau -5). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -5.

• Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 1 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 7 zile sau Scade la valori $< 1 \times 10^9/l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$) sau Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $1 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 7 zile sau scădere la valori $< 1 \times 10^9/l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$) sau scădere la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3, -4 sau -5). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -5.

Limfom folicular (LF)

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/l$, cu excepția cazului în care este dependent de infiltrarea măduvei osoase de către limfom.

Doza recomandată

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 20 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la

21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, pentru cel mult 12 cicluri de tratament. Doza inițială recomandată de rituximab este de 375 mg/m² pe cale intravenosă (i.v.) în fiecare săptămână, în ciclul 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 zile, de la ciclul 2 la ciclul 5.

- *Etapele reducerii dozelor*

Doza inițială	20 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 zile
Nivel de dozaj -1	15 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 zile
Nivel de dozaj -2	10 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 zile
Nivel de dozaj -3	5 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 zile

Pentru ajustări ale dozei ca urmare a toxicității rituximabului, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv.

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 50 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 50 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -3.

- *Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie*

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade la valori < 1,0 x 10 ⁹ /l timp de cel puțin 7 zile sau Scade la valori < 1,0 x 10 ⁹ /l cu febră asociată (temperatură corporală ≥ 38,5°C) sau Scade la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 1 x 10 ⁹ /l timp de cel puțin 7 zile sau scădere la valori < 1 x 10 ⁹ /l cu febră asociată (temperatură corporală ≥ 38,5°C) sau scădere la valori < 0,5 x 10 ⁹ /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori ≥ 1 x 10 ⁹ /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -3

^a La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se adaugă factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G)

Limfom cu celule de manta (LCM) sau limfom folicular (LF)

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze profilaxie pentru SLT (alopurinol, rasburicază sau echivalent, conform liniilor directe instituționale) și aceștia trebuie să fie bine hidratați (pe cale

orală) în prima săptămână a primului ciclu sau pe o perioadă mai lungă, în funcție de indicațiile clinice. În vederea monitorizării pentru SLT, pacienților trebuie să li se recolteze sânge pentru analize de biochimie săptămânal în timpul primului ciclu și conform indicațiilor clinice.

Tratamentul cu lenalidomidă poate fi continuat (în doză de întreținere) la pacienții cu SLT conform rezultatelor analizelor de laborator sau cu SLT clinic de gradul 1 sau, la latitudinea medicului, se va reduce doza cu un nivel de dozaj și se va continua administrarea lenalidomidei. Trebuie asigurată hidratarea viguroasă pe cale intravenoasă și se va acorda tratament medical corespunzător, conform standardului de asistență medicală local, până la corectarea anomaliilor electrolitice. Poate fi necesar tratamentul cu rasburicază pentru scăderea hiperuricemiei. Se va lua în considerare spitalizarea pacientului, în funcție de decizia medicului.

La pacienții cu SLT clinic de gradul 2 – 4 se va întrerupe tratamentul cu lenalidomidă și se va recolta sânge pentru analize de biochimie săptămânal sau conform indicațiilor clinice. Trebuie asigurată hidratarea viguroasă pe cale intravenoasă și se va acorda tratament medical corespunzător, conform standardului de asistență medicală local, până la corectarea anomaliilor electrolitice. Tratamentul cu rasburicază și spitalizarea pacientului se vor efectua în funcție de decizia medicului. Când SLT se rezolvă la gradul 0, se va relua tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj, în funcție de decizia medicului (vezi pct 4.4).

Reacție de exacerbare tumorală

La latitudinea medicului, tratamentul cu lenalidomidă poate fi continuat la pacienții cu reacție de exacerbare tumorală (RET) de gradul 1 sau 2 fără întrerupere sau modificare. La latitudinea medicului, se poate administra tratament cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi cu durată limitată de acțiune și/sau analgezice narcotice. La pacienții cu RET de gradul 3 sau 4, se întrerupe tratamentul cu lenalidomidă și se începe tratamentul cu AINS, corticosteroizi și/sau analgezice narcotice. Când RET se rezolvă la $\leq$ gradul 1, se reia tratamentul cu lenalidomidă la același nivel de dozaj pentru tot restul ciclului. Pacienții pot fi tratați pentru gestionarea simptomelor conform ghidurilor de tratament pentru RET de gradul 1 și 2 (vezi pct. 4.4).

Toate indicațiile

În cazul altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate cu administrarea lenalidomidei, tratamentul se întrerupe și se reîncepe doar la următorul nivel inferior de dozaj, când toxicitatea a revenit la Gradul ≤ 2 , în funcție de decizia medicului.

Oprirea sau întreruperea administrării lenalidomidei trebuie avută în vedere în cazul erupțiilor cutanate de Gradul 2 sau 3. Lenalidomida trebuie întreruptă în cazul angioedemului, reacției anafilactice, erupției cutanate de gradul 4, erupției cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și tratamentul nu trebuie reluat în urma întreruperii datorate acestor reacții.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți

Lenalidomide Accord nu trebuie utilizat la copii și adolescenți de la naștere și până la o vârstă mai mică de 18 ani, din motive legate de probleme referitoare la siguranță (vezi pct. 5.1).

- Vârstnici

Datele farmacocinetice disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2. Lenalidomida a fost utilizată în studii clinice la pacienții cu mielom multiplu cu vârsta de până la 91 ani, la pacienți cu sindroame mielodisplazice cu vârsta de până la 95 ani și la pacienți cu limfom cu celule de manta cu vârsta de până la 88 de ani (vezi pct. 5.1).

Deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 ani și mai mare trebuie să fie evaluați prudent înainte de considerarea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților cu vârsta mai mare de 75 ani tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, doza inițială de dexametazonă este de 20 mg/zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Nu este propusă nicio ajustare a dozei pentru pacienții cu vârsta mai mare de 75 ani care sunt tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 ani și peste cărora li s-a administrat lenalidomidă, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și reacțiilor adverse care au determinat întreruperea tratamentului.

Tratamentul asociat cu lenalidomidă a fost mai puțin tolerat de pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat și vârsta mai mare de 75 ani comparativ cu populația mai tânără. Acești pacienți au întrerupt într-o proporție mai mare tratamentul pe motiv de intoleranță (evenimente adverse de gradul 3 sau 4 și evenimente adverse grave), comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 ani.

Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

Procentul de pacienți cu mielom multiplu cu vârsta de 65 ani sau peste nu a fost semnificativ diferit pentru grupul lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu grupul placebo/dexametazonă. Nu a fost observată o diferență între acești pacienți și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului, dar nu se poate exclude o predispoziție mai mare la pacienții mai vârstnici.

Sindroame mielodisplazice

Pentru pacienții cu sindroame mielodisplazice cărora li s-a administrat tratament cu lenalidomidă nu a fost observată o diferență între pacienții cu vârsta de peste 65 ani și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea tratamentului.

Limfom cu celule de manta

În cazul pacienților cu limfom cu celule de manta tratați cu lenalidomidă, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește siguranța și eficacitatea între pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Limfom folicular

Pentru pacienții cu limfom folicular cărora li se administrează tratament cu lenalidomidă în asociere cu rituximab, rata generală a evenimentelor adverse este similară la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, comparativ cu pacienții sub vârsta de 65 ani. În general nu s-au observat diferențe în ceea ce privește eficacitatea între cele două grupe de vârstă.

- Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament (vezi pct. 4.4). Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu, sindroame mielodisplazice, limfom cu celule de manta sau limfom folicular.

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază 3 privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Mielom multiplu

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Sindroame mielodisplazice

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei	
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	Doza inițială	5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -1*	2,5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -2*	2,5 mg la fiecare două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	Doza inițială	2,5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -1*	2,5 mg la fiecare două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -2*	2,5 mg de două ori pe săptămână (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă) În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după efectuarea dializei.	Doză inițială	2,5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -1*	2,5 mg la fiecare două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)
	Nivel de dozaj -2*	2,5 mg de două ori pe săptămână (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile)

* Pașii recomandați pentru reducerea dozei pe durata tratamentului și reluarea tratamentului pentru gestionarea neutropeniei sau trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 sau a altei toxicități de gradul 3 sau 4 considerată a fi asociată cu lenalidomida, după cum se descrie mai sus.

Limfom cu celule de manta

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei (Zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Limfom folicular

Funcția renală (Clcr)	Ajustarea dozei (Zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq \text{Clcr} < 60$ mL/minut)	10 mg, o dată pe zi ^{1, 2}
Insuficiență renală severă (Clcr < 30 mL/minut, fără a necesita dializă)	5 mg, o dată pe zi
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 mL/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul a tolerat tratamentul.

² Pentru pacienții cu doză inițială de 10 mg, în cazul scăderii dozei pentru tratamentul neutropeniei sau trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 sau pentru altă toxicitate de gradul 3 sau 4 considerată a fi asociată cu lenalidomida doza nu trebuie scăzută sub 5 mg la fiecare două zile sau 2,5 mg o dată pe zi.

După inițierea terapiei cu lenalidomidă, modificarea ulterioară a dozei de lenalidomidă la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se bazeze pe toleranța individuală a pacientului la tratament, după cum se descrie mai sus.

• Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice privind utilizarea lenalidomidei la pacienții cu insuficiență hepatică și nu există recomandări specifice privind regimul de dozaj.

Mod de administrare

Administrare orală.

Lenalidomide Accord capsule trebuie administrat pe cale orală aproximativ la aceeași oră în zilele programate. Capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate. Ele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente.

Se recomandă a se apăsa pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Atenționări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă (vezi pct. 4.6 și 5.3). Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (Amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.
- să înțeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contracepție

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze unui profesionist calificat din domeniul sănătății, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- sterilizarea tubară
- rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice și limfom cu celule de manta cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente (vezi de asemenea pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă (vezi pct. 4.5).

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere

medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge, material seminal și spermă în timpul tratamentului (inclusiv în perioadele de întrerupere a administrării dozelor) și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei.

Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6).

Materiale educaționale, restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la lenalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza profesioniștilor din domeniul sănătății materiale educaționale care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al lenalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înainte de începerea tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacientul cu privire la riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii și să pună la dispoziția pacienților broșura educativă adecvată pentru pacient, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent, după cum s-a convenit de comun acord cu fiecare Autoritate Națională Competentă. În colaborare cu fiecare Autoritate Națională Competentă, s-a implementat un program de acces controlat care include utilizarea unui card al pacientului și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescrierii și/sau distribuției și de colectare a informațiilor referitoare la indicații, pentru a monitoriza utilizarea în afara indicațiilor de pe etichetă în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției medicale și distribuția ar trebui să aibă loc în aceeași zi. Distribuția lenalidomidei la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă loc în interval de 7 zile de la prescriere și după un rezultat negativ al unui test de sarcină, supravegheat medical.

Prescrierile pentru femeile aflate în perioada fertilă pot fi pentru o durată maximă de tratament de 4 săptămâni, conform schemelor de administrare pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă de tratament de 12 săptămâni.

Alte atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infarctul miocardic

Infarctul miocardic a fost raportat la pacienții sub tratament cu lenalidomidă, în special la cei cu factori de risc cunoscuți și în primele 12 luni de utilizare în asociere cu dexametazonă. Pacienții cu factori de risc cunoscuți – inclusiv antecedente de tromboză – trebuie să fie monitorizați îndeaproape și trebuie să se ia măsuri pentru a se încerca minimizarea tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie).

Evenimente de tromboembolie venoasă și arterială

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat unui risc crescut de tromboembolie venoasă (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară). Riscul de tromboembolie venoasă a fost observat în măsură mai mică la administrarea lenalidomidei în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice și limfom cu celule de manta, tratamentul cu lenalidomidă în monoterapie a fost asociat unui risc mai mic de tromboembolie venoasă (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară), față de pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în asociere cu alt medicament (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu mielom multiplu, combinația de lenalidomidă și dexametazonă este asociată cu o creștere a riscului de tromboembolie arterială (predominant infarct miocardic și eveniment cerebrovascular), această creștere fiind observată într-o mai mică măsură în cazul administrării de lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison. Riscul de tromboembolie arterială este mai scăzut la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în monoterapie decât la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în combinație cu alt medicament.

În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru apariția tromboemboliei – inclusiv tromboză anterioară – trebuie să fie monitorizați îndeaproape. Trebuie să se ia măsuri pentru a se încerca minimizarea tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie). Administrarea concomitentă a medicamentelor care stimulează eritropoeiza sau antecedentele de evenimente de tromboembolie pot crește, de asemenea, riscul apariției unei tromboze la acești pacienți. În consecință, medicamentele care stimulează eritropoeiza sau alte medicamente care pot crește riscul trombozei, cum sunt cele folosite în terapia de substituție hormonală, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în asociere cu dexametazonă. Tratamentul cu medicamente care stimulează eritropoeiza trebuie întrerupt când concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl.

Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească cu atenție apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome cum sunt dispneea, durerea toracică, tumefierea membrelor superioare și inferioare. Se recomandă un tratament profilactic cu medicamente antitrombotice, în special la pacienții prezentând factori suplimentari de risc pentru apariția trombozei. Decizia administrării unui tratament antitrombotic profilactic trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți în cazul fiecărui pacient.

Dacă pacientul suferă orice eveniment tromboembolic, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie să se înceapă terapia anticoagulantă standard. După stabilizarea stării pacientului cu tratamentul anticoagulant și tratarea oricăror complicații ale evenimentului tromboembolic, tratamentul cu lenalidomidă poate fi reluat la doza inițială, în funcție de analiza beneficiu-risc. Pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă pe parcursul tratamentului cu lenalidomidă.

Hipertensiune pulmonară

La pacienții tratați cu lenalidomidă au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară, dintre care unele letale. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor unei boli cardiopulmonare subiacente înainte de inițierea și în timpul tratamentului cu lenalidomidă.

Neutropenia și trombocitopenia

Efectele toxice principale care limitează doza de lenalidomidă sunt reprezentate de neutropenie și trombocitopenie. Pentru monitorizarea citopeniilor, la inițierea tratamentului cu lenalidomidă, săptămânal, în decursul primelor 8 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar, trebuie efectuată o

hemoleucogramă completă, inclusiv determinarea numărului de leucocite și formula leucocitară, determinarea numărului de trombocite, a hemoglobinei și a hematocritului. La pacienții cu limfom cu celule de manta, schema de monitorizare trebuie să includă monitorizarea la fiecare 2 săptămâni în Ciclurile 3 și 4 și la începutul fiecărui ciclu după aceea.

La pacienții cu limfom folicular, schema de monitorizare trebuie să includă monitorizarea săptămânală în primele 3 săptămâni ale Ciclului 1 (28 zile), la fiecare 2 săptămâni în timpul ciclurilor 2 – 4 și la începutul fiecărui ciclu după aceea. Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției neutropeniei, medicul trebuie să ia în considerare posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile.

Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească cu atenție apariția semnelor și simptomelor determinate de evenimentele hemoragice, inclusiv peteșii și epistaxis, în special în cazul pacienților cărora li se administrează medicamente concomitente care pot produce hemoragie (vezi pct. 4.8 Tulburări hemoragice).

Administrarea concomitentă a lenalidomidei cu alte medicamente mielosupresive trebuie efectuată cu prudență.

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienții care au fost supuși TACS și sunt tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă

Reacțiile adverse din CALGB 100104 au inclus evenimente raportate după administrarea de melfalan în doze crescute și TACS (HDM/TACS), precum și evenimente din perioada tratamentului de întreținere. O a doua analiză a identificat evenimente care au apărut după începerea tratamentului de întreținere. În IFM 2005-02, reacțiile adverse au fost numai cele din perioada tratamentului de întreținere.

În ansamblu, neutropenia de Gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul a 2 studii care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au fost supuși TACS (32,1% față de 26,7% [16,1% față de 1,8% după începerea tratamentului de întreținere în CALGB 100104 și, respectiv, 0,3% față de 0% în IFM 2005-02). Pacienții trebuie consiliați să raporteze prompt episoadele febrile, putând fi necesară o întrerupere a tratamentului și/sau reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenia de gradul 3 și 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul a 4 studii care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au fost supuși TACS (37,5% față de 30,3% [17,9% față de 4,1% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 13,0% față de 2,9% în IFM 2005-02). Se recomandă ca pacienții și medicii să monitorizeze cu atenție apariția semnelor și simptomelor determinate de evenimentele hemoragice, inclusiv peteșii și epistaxis, în special în cazul pacienților cărora li se administrează medicamente concomitente care pot produce hemoragie (vezi pct. 4.8 Tulburări hemoragice).

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți neeligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asocieri cu bortezomib și dexametazonă

Neutropenia de gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai scăzută în grupul de tratament cu lenalidomidă în asocieri cu bortezomib și dexametazonă (RVd) comparativ cu grupul de tratament comparator Rd (2,7% față de 5,9%) în cadrul studiului SWOG S0777. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată cu frecvențe similare în grupele de tratament cu RVd și Rd (0,0% față de 0,4%). Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine episoadele febrile; poate fi necesară întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a fost observată cu o frecvență mai crescută în grupul de tratament cu RVd comparativ cu grupul de tratament comparator Rd (17,2% față de 9,4%).

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă în doză mică

Neutropenia de Gradul 4 a fost observată în măsură mai mică în cadrul grupurilor de tratament cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă decât în grupul comparator (8,5% din grupurile Rd [tratament continuu] și Rd18 [tratament pe parcursul a 18 cicluri de patru săptămâni] comparativ cu 15% în grupul celor tratați cu melfalan/prednison/talidomidă, vezi pct. 4.8). Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost concordante cu grupul comparator (0,6% la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă din grupurile Rd și Rd18 comparativ cu 0,7% în grupul celor tratați cu melfalan/prednison/talidomidă, vezi pct. 4.8).

Trombocitopenia de Gradul 3 sau 4 a fost observată în mai mică măsură în cadrul grupurilor de tratament Rd și Rd18 decât în grupul comparator (8,1% comparativ cu, respectiv, 11,1%).

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison

În studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și melfalan și prednison este asociat cu o incidență crescută de apariție a neutropeniei de Gradul 4 (34,1% în grupul de tratament cu melfalan, prednison și lenalidomidă, urmat de lenalidomidă [MPR+R] și la pacienții tratați cu melfalan, prednison și lenalidomidă, urmat de placebo [MPR+p] comparativ cu 7,8% la pacienții tratați cu MPp+p; vezi pct. 4.8). Episoadele de neutropenie febrilă de Gradul 4 au fost observate mai puțin frecvent (1,7% la pacienții tratați cu MPR+R/MPR+p comparativ cu 0,0% la pacienții tratați cu MPp+p; vezi pct. 4.8).

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și melfalan și prednison este asociat cu o incidență crescută de apariție a trombocitopeniei de Gradul 3 și gradul 4 (40,4% la pacienții tratați cu MPR+R/MPR+p comparativ cu 13,7% la pacienții tratați cu MPp+p; vezi pct. 4.8).

- Mielom multiplu : pacienți cu cel puțin un tratament anterior

La pacienții cu mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o incidență crescută de apariție a neutropeniei de Gradul 4 (5,1% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8). Episoadele de neutropenie febrilă de Gradul 4 au fost observate mai puțin frecvent (0,6% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8).

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o incidență crescută de apariție a trombocitopeniilor de Gradul 3 și de Gradul 4 (9,9% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 2,3% și 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8).

- Sindroame mielodisplazice

La pacienții cu sindroame mielodisplazice, tratamentul cu lenalidomidă este asociat cu o incidență mai mare a neutropeniei de Gradul 3 și 4 și trombocitopeniei, comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo (vezi pct. 4.8).

- Limfom cu celule de manta

Tratamentul cu lenalidomidă la pacienții cu limfom cu celule de manta este asociat cu o mai mare incidență a neutropeniei de Gradul 3 și 4, comparativ cu pacienții din grupul de control (vezi pct. 4.8).

- Limfom folicular

Combinația de lenalidomidă și rituximab la pacienții cu limfom folicular este asociată cu o frecvență crescută a neutropeniei de gradul 3 și 4, comparativ cu pacienții din grupul cu placebo/rituximab. Episoadele de neutropenie febrilă și trombocitopenie de gradul 3 și 4 au fost observate mai frecvent în grupul cu lenalidomidă/rituximab (vezi pct. 4.8).

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism și cazuri de hipertiroidism. Se recomandă un control optim al comorbidităților înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatia periferică

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, despre care se cunoaște că determină o neuropatie periferică gravă.

Nu s-a înregistrat o creștere în apariția neuropatiei periferice pentru lenalidomidă în asociere cu dexametazonă sau melfalan și prednison sau pentru lenalidomidă în monoterapie sau pentru utilizarea de lungă durată a lenalidomidei în tratamentul mielomului multiplu nou diagnosticat.

Combinația de lenalidomidă cu bortezomib și dexametazonă administrate pe cale intravenoasă la pacienți cu mielom multiplu este asociată cu o frecvență crescută a neuropatiei periferice. Frecvența a fost mai scăzută în cazul administrării bortezomib pe cale subcutanată. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.8 și RCP pentru bortezomib.

Reacția de exacerbare tumorală și sindromul de liză tumorală

Deoarece lenalidomida are acțiune antineoplazică, administrarea sa poate determina apariția complicațiilor datorate sindromului de liză tumorală (SLT). Au fost raportate cazuri de SLT și reacție de exacerbare tumorală (RET), inclusiv cazuri fatale (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă riscul de a dezvolta SLT și RET sunt cei care prezintă înainte de tratament o încărcătură tumorală mare. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când lenalidomida este introdusă în tratamentul acestor pacienți. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape, în special în timpul primului ciclu sau la creșterea dozei, și se impune adoptarea măsurilor de precauție corespunzătoare.

- Limfom cu celule de manta

Se recomandă monitorizarea și evaluarea atentă pentru depistarea RET. Pacienții cu o valoare a Indicelui de prognostic internațional pentru limfom cu celule de manta (MIPI) mare în momentul diagnosticării sau cu tumori voluminoase (cel puțin o leziune cu diametrul cel mai lung de ≥ 7 cm) înainte de începerea tratamentului pot fi expuși riscului de RET. Reacția de exacerbare tumorală poate imita progresia bolii (PB). Pacienții din studiile MCL-002 și MCL-001 care au manifestat RET de gradul 1 și 2 au fost tratați cu corticosteroizi, AINS și/sau analgezice narcotice pentru gestionarea simptomelor RET. Decizia de a adopta măsuri terapeutice pentru RET trebuie să se ia după evaluarea clinică atentă a fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

- Limfom folicular

Se recomandă monitorizarea și evaluarea atentă pentru depistarea RET. Reacția de exacerbare tumorală poate imita PB. Pacienții care au manifestat RET de gradul 1 și 2 au fost tratați cu corticosteroizi, AINS și/sau analgezice narcotice pentru gestionarea simptomelor RET. Decizia de a adopta măsuri terapeutice pentru RET trebuie să se ia după evaluarea clinică atentă a fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Se recomandă monitorizarea și evaluarea atentă pentru depistarea SLT. Pacienții trebuie să fie bine hidratați și să li se administreze profilaxie pentru SLT; în plus, li se va recolta săptămânal sânge pentru efectuarea analizelor de biochimie în timpul primului ciclu sau pentru mai mult timp, după cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Încărcătura tumorală

- Limfom cu celule de manta

Lenalidomida nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu încărcătură tumorală mare, dacă sunt disponibile alte opțiuni de tratament.

Deces prematur

În cadrul studiului MCL-002, a existat o creștere generală evidentă a deceselor premature (în decurs de 20 săptămâni). Pacienții cu încărcătură tumorală mare la momentul inițial sunt supuși unui risc crescut de deces prematur, înregistrându-se 16/81 (20%) decese premature în grupul cu lenalidomidă și 2/28

(7%) decese premature în grupul de control. În decurs de 52 săptămâni, cifrele corespunzătoare au fost 32/81 (40%) și 6/28 (21%) (vezi pct. 5.1).

Evenimente adverse

În cadrul studiului MCL-002, în timpul ciclului de tratament 1, 11/81 (14%) pacienți cu încărcătură tumorală mare au fost retrași din tratament în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu 1/28 (4%) în grupul de control. Principalul motiv pentru retragerea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului de tratament 1 în grupul cu lenalidomidă a fost constituit de evenimentele adverse, 7/11 (64%).

Prin urmare, pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie atent monitorizați pentru a depista reacțiile adverse (vezi pct. 4.8), inclusiv semnele de apariție a reacției de exacerbare tumorală (RET).

Consultați pct. 4.2 pentru ajustările dozelor în caz de RET. Încărcătura tumorală mare a fost definită ca fiind cel puțin o leziune cu diametrul ≥ 5 cm sau 3 leziuni cu diametrul ≥ 3 cm.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

S-au raportat cazuri de reacții alergice inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN și DRESS, la pacienții tratați cu lenalidomidă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicii lor prescriptori și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă aceste simptome.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit în cazul angioedemului, reacției anafilactice, erupțiilor cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează SSJ, NET sau DRESS și nu trebuie reluat după ce a fost oprit din cauza apariției acestor reacții. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu lenalidomidă trebuie luate în considerare în cazul altor forme de reacții cutanate, în funcție de severitate. Pacienții cu antecedente de reacții alergice în timpul tratamentului cu talidomidă, trebuie strict monitorizați, deoarece în literatura de specialitate s-a raportat o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă.

Tumori maligne primare suplimentare

În studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu cărora li s-a administrat anterior lenalidomidă/dexametazonă (3,98 la 100 persoane-ani), s-a observat o creștere a incidenței tumorilor maligne primare suplimentare (TMPS) [cazuri de leucemie mieloidă acută (LMA), sindrom mielodisplazic (SMD)] comparativ cu grupele de control (1,38 la 100 persoane-ani). TMPS neinvazive au fost reprezentate de carcinoame cutanate bazocelulare sau cu celule scuamoase. Majoritatea TMPS invazive au fost tumori maligne solide.

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat neeligibili pentru transplant, s-a observat o incidență de 4,9 ori mai mare a TMPS hematologice (cazuri de LMA, SMD) la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison până la progresia bolii (1,75 la 100 persoane-ani) comparativ cu melfalan în asociere cu prednison (0,36 la 100 persoane-ani).

S-a observat o incidență de 2,12 ori mai mare a TMPS solide la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă (9 cicluri) în asociere cu melfalan și prednison (1,57 la 100 persoane-ani) comparativ cu melfalan în asociere cu prednison (0,74 la 100 persoane-ani).

La pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii sau timp de 18 luni, incidența TMPS hematologice (0,16 la 100 persoane-ani) nu a înregistrat niveluri crescute comparativ cu administrarea de talidomidă în asociere cu melfalan și prednison (0,79 la 100 persoane-ani).

S-a observat o incidență de 1,3 ori mai mare a TMPS solide la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii sau timp de 18 luni (1,58 la 100 persoane-ani) comparativ cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison (1,19 la 100 persoane-ani).

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, rata incidenței TMPS hematologice a fost de 0,00 – 0,16 per 100 persoane-ani, iar rata incidenței TMPS solide, de 0,21 – 1,04 per 100 persoane-ani.

Riscul crescut de tumori maligne primare suplimentare asociat cu lenalidomida este relevant, de asemenea, în contextul NDMM după transplantul de celule stem. Deși acest risc nu este complet caracterizat, el trebuie avut în vedere atunci când se ia în considerare și se utilizează lenalidomida pentru aceste cazuri.

Rata incidenței afecțiunilor hematologice maligne, mai ales LMA, SMD și tumori maligne cu celule B (inclusiv limfom Hodgkin), a fost de 1,31 per 100 persoane-ani pentru brațul cu tratament cu lenalidomidă și 0,58 per 100 persoane-ani pentru brațul cu tratament placebo (1,02 per 100 persoane-ani pentru pacienții expuși la lenalidomidă după TACS și 0,60 per 100 persoane-ani pentru pacienții care nu au fost expuși la lenalidomidă după TACS). Rata incidenței TMPS solide a fost de 1,36 per 100 persoane-ani pentru brațul cu tratament cu lenalidomidă și 1,05 per 100 persoane-ani pentru brațul cu tratament placebo (1,26 per 100 persoane-ani pentru pacienții expuși la lenalidomidă după TACS și 0,60 per 100 persoane-ani pentru pacienții care nu au fost expuși la lenalidomidă după TACS).

Riscul apariției TMPS hematologice trebuie avut în vedere înaintea începerii tratamentului cu lenalidomidă, fie în asociere cu melfalan, fie imediat după administrarea de melfalan în doză mare și TACS. Medicii trebuie să evalueze atent pacienții înaintea și în timpul tratamentului, utilizând metodele standard de depistare a cazurilor de neoplazii pentru a monitoriza apariția TMPS și să instituie tratamentul după cum este indicat.

Progresia către leucemie mieloidă acută în SMD cu risc scăzut și intermediar-1

- Cariotip

Variabilele inițiale, incluzând o citogenetică complexă, sunt asociate cu progresia către LMA la subiecții depedenți de transfuzii și cu anomalie Del (5q). În cadrul unei analize combinate a două studii clinice cu lenalidomidă în sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut și intermediar-1, subiecții cu citogenetică complexă au prezentat riscul cumulativ maxim de progresie către LMA estimat la 2 ani (38,6%). Frecvența estimată a progresiei către LMA la 2 ani la pacienții cu anomalie izolată Del (5q) a fost de 13,8% comparativ cu 17,3% pentru pacienții cu Del (5q) și o anomalie citogenetică suplimentară.

În consecință, nu se cunoaște raportul beneficiu/risc al lenalidomidei când SMD este asociat cu Del (5q) și citogenetică complexă.

- Statusul TP53

O mutație TP53 este prezentă la 20-25% dintre pacienții cu SMD cu risc scăzut asociat cu Del 5q și este asociată cu un risc mai mare de progresie către leucemia mieloidă acută (LMA). Într-o analiză post-hoc a unui studiu clinic cu lenalidomidă în sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1 (MDS-004), frecvența estimată a progresiei către LMA la 2 ani a fost de 27,5% la pacienții cu pozitivitate IHC-p53 TP53 (nivel de testare 1% a colorației nucleare intense, utilizând o evaluare imunohistochimică a proteinei p53 ca substituent pentru mutația TP53) și de 3,6% la pacienții cu negativitate IHC-p53 ($p = 0,0038$) (vezi pct. 4.8).

Progresia în alte neoplasme în limfomul cu celule de manta

În cazul limfomului cu celule de manta, LMA, tumorile maligne cu limfocite B și cancerul de piele nemelanomatos (CPNM) reprezintă riscuri identificate.

Tumori maligne primare suplimentare în limfomul folicular

În cadrul unui studiu clinic privind iNHL recidivant/refractor, care a inclus pacienți cu limfom folicular, nu s-a observat un risc crescut de apariție a TMPS în grupul cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu grupul placebo/rituximab. TMPS hematologice de LMA au avut o rată de incidență de 0,29 la 100 persoane-ani în grupul cu lenalidomidă/rituximab, comparativ cu 0,29 la 100 persoane-ani la pacienții cărora li s-a administrat placebo/rituximab. Rata de incidență a TMPS hematologice și solide (excluzând cancerul de piele nemelanomatos) a fost de 0,87 la 100 persoane-ani în grupul cu

lenalidomidă/rituximab, comparativ cu 1,17 la 100 persoane-ani la pacienții cărora li s-a administrat placebo/rituximab, cu o perioadă mediană de urmărire de 30,59 luni (interval cuprins între 0,6 și 50,9 luni).

Cancerle de piele nemelanomatoase reprezintă riscuri identificate și includ carcinoamele cutanate cu celule scuamoase sau carcinoamele cu celule bazale.

Medicii trebuie să monitorizeze pacienții pentru a depista apariția TMPS. Atunci când se ia în considerare tratamentul cu lenalidomidă, trebuie avut în vedere atât beneficiul potențial al tratamentului cu lenalidomidă, cât și riscul de TMPS.

Tulburări hepatice

Insuficiența hepatică, incluzând cazurile letale, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat: s-au raportat insuficiență hepatică acută, hepatită toxică, hepatită citolitică, hepatită colestatică și hepatită mixtă citolitică/colestatică. Mecanismele hepatotoxicității severe induse medicamentos rămân necunoscute, deși, în unele cazuri, boala hepatică virală preexistentă, nivelurile inițiale ridicate ale enzimelor hepatice și, posibil, tratamentul cu antibiotice pot reprezenta factori de risc.

S-au raportat frecvent valori anormale ale testelor funcției hepatice, în general asimptomatice și reversibile după întreruperea administrării dozelor. După ce parametri revin la valorile inițiale se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu doze mai mici.

Lenalidomida este excretată prin rinichi. Ajustarea dozei este importantă la pacienții cu insuficiență renală pentru a se evita concentrațiile plasmatice crescute care pot determina un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hematologice și hepatotoxicității cu frecvență mai mare. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice, în special în cazul în care există o infecție hepatică virală în antecedente sau concomitentă, sau când lenalidomida este asociată cu medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă disfuncție hepatică.

Infecție cu sau fără neutropenie

Pacienții cu mielom multiplu sunt predispuși la apariția infecțiilor, inclusiv pneumonie. S-a observat o rată mai mare de apariție a infecțiilor la administrarea concomitentă de lenalidomidă cu dexametazonă, comparativ cu MPT la pacienții cu MMND care nu sunt eligibili pentru transplant și tratament de întreținere cu lenalidomidă în comparație cu placebo, la pacienții cu MMND care au fost supuși TACS. Infecțiile de gradul ≥ 3 au apărut în contextul neutropeniei la mai puțin de o treime din pacienți. Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru infecții trebuie monitorizați cu atenție. Toți pacienții trebuie să fie consiliați să ceară asistență medicală cu promptitudine, la primul semn de infecție (de exemplu tuse, febră etc.), permițând astfel tratamentul precoce, în scopul reducerii severității.

Reactivare virală

La pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă au fost raportate cazuri de reactivare virală, inclusiv cazuri grave de reactivare a virusului varicelo-zosterian sau a virusului hepatitic B (VHB).

Unele dintre cazurile de reactivare virală au avut rezultat letal.

Unele dintre cazurile de reactivare a virusului varicelo-zosterian au determinat herpes zoster diseminat, meningită cu virusul varicelo-zosterian sau herpes zoster oftalmic, care au impus suspendarea temporară sau încetarea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă și administrarea tratamentului antiviral adecvat.

Reactivarea hepatitei B a fost raportată cu frecvență rară la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B cărora li s-a administrat lenalidomidă. Unele dintre aceste cazuri au progresat la insuficiență hepatică acută, determinând întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și administrarea tratamentului antiviral adecvat. Statusul infecției cu virus hepatitic B trebuie stabilit înainte de inițierea tratamentului cu lenalidomidă. Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul privind infecția cu VHB, se recomandă consultarea unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu

precauție la utilizarea lenalidomidei la pacienți infectați anterior cu VHB, inclusiv pacienți cu status pozitiv anti-HBc, dar AgHBs negativ. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat

S-a înregistrat o rată mai mare a intoleranței (evenimente adverse de Gradul 3 sau 4, evenimente adverse grave, întreruperea tratamentului) în cazul administrării lenalidomidei în cadrul unui tratament combinat la pacienții cu vârsta > 75 ani, stadiu ISS III, status ECOG PS≤2 sau Clcr<60 ml/minut. Pacienții trebuie să fie evaluați cu atenție privind capacitatea de toleranță a lenalidomidei în cadrul unui tratament combinat, luând în considerare vârsta, stadiul ISS III, statusul ECOG PS≤2 sau Clcr<60 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Cataractă

Cataracta a fost raportată cu frecvență sporită la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, în special în cazul utilizării de lungă durată. Se recomandă monitorizarea regulată a acuității vizuale.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

În asociere cu lenalidomida au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv cazuri de deces. LMP a fost raportată după câteva luni sau câțiva ani de la începerea tratamentului cu lenalidomidă. În general, cazurile au fost raportate la pacienți care luau concomitent dexametazonă sau luaseră anterior tratament cu alte chimioterapice imunosupresoare. Medicii trebuie să îi monitorizeze pe pacienți la intervale regulate și trebuie să ia în considerare LMP în stabilirea diagnosticului diferențial la pacienții cu simptome neurologice ori semne sau simptome cognitive sau comportamentale noi sau care se agravează. De asemenea, pacienților trebuie să li se spună să își informeze partenerul sau persoanele care au grijă de pacienți cu privire la tratament, deoarece este posibil ca aceste persoane să observe simptome de care pacientul nu își dă seama.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe examenul neurologic, investigații imagistice prin rezonanță magnetică ale creierului și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului John Cunningham (JCV) prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau biopsie cerebrală cu testare pentru depistarea JCV. Un rezultat negativ al testului PCR pentru depistarea JCV nu exclude LMP. Este posibil să se impună urmărirea și evaluarea ulterioară dacă nu poate fi stabilit alt diagnostic.

Dacă se suspectează LMP, administrarea medicamentului trebuie să fie suspendată până la excluderea diagnosticului de LMP. Dacă se confirmă LMP, tratamentul cu lenalidomidă trebuie întrerupt permanent.

Intoleranța la lactoză

Capsulele de Lenalidomide Accord conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care stimulează eritropoeza sau alte medicamente care pot crește riscul trombozei, cum sunt cele folosite în terapia de substituție hormonală, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în asociere cu dexametazonă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Contraceptivele orale

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptivele orale. Lenalidomida nu este un inductor enzimatic. Într-un studiu *in vitro* cu hepatocite umane, lenalidomida, în diferite concentrații testate, nu a provocat inducția CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5. În consecință

nu se așteaptă o inducție care să ducă la scăderea eficacității medicamentelor, inclusiv a contraceptivelor hormonale, în cazul administrării lenalidomidei în monoterapie. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că dexametazona este un inductor slab până la moderat al CYP3A4 și este posibil să afecteze și alte enzime și proteine de transport. Nu poate fi exclusă posibilitatea unei reduceri a eficacității contraceptivelor orale în timpul tratamentului cu lenalidomidă. Trebuie adoptate măsuri eficiente pentru evitarea sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Warfarina

Administrarea unor doze multiple de lenalidomidă 10 mg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unor doze unice de warfarină-R și -S. Administrarea unei doze unice de 25 mg warfarină nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii lenalidomidei. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă există interacțiuni în condițiile utilizării clinice (tratament concomitent cu dexametazonă). Dexametazona este un inductor enzimatic slab până la moderat; nu se cunoaște efectul acesteia asupra warfarinei. În timpul tratamentului, se recomandă monitorizarea atentă a concentrației de warfarină.

Digoxina

Administrarea concomitentă de lenalidomidă, în doză de 10 mg o dată pe zi, și de digoxină (0,5 mg în doză unică) a determinat creșterea concentrației plasmatice a digoxinei cu 14%, cu un ÎI (interval de încredere) de 90% [0,52%-28,2%]. Nu se cunoaște dacă efectul va fi diferit în utilizarea clinică (doze mai mari de lenalidomidă și tratament concomitent cu dexametazonă). De aceea, în timpul tratamentului cu lenalidomidă, se recomandă monitorizarea concentrației de digoxină.

Statine

Există un risc crescut de rabdomioliză când statinele sunt administrate împreună cu lenalidomidă, iar acesta poate avea efect aditiv. În primele săptămâni de tratament este necesară o monitorizare clinică și de laborator sporită.

Dexametazona

Administrarea concomitentă de doze unice sau multiple de dexametazonă (40 mg o dată pe zi) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii lenalidomidei administrată în doze multiple (25 mg o dată pe zi).

Interacțiuni cu inhibitorii glicoproteinei P (P-gp)

In vitro, lenalidomida este un substrat al P-gp, dar nu este un inhibitor al P-gp. Administrarea concomitentă de doze multiple de chinidină (600 mg, de două ori pe zi), un inhibitor puternic al P-gp, sau de temsirolimus (25 mg), un inhibitor/substrat moderat al P-gp, nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii lenalidomidei (25 mg). Administrarea concomitentă de lenalidomidă nu modifică farmacocinetica temsirolimusului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Din cauza potențialului teratogen, lenalidomida trebuie prescrisă în cadrul unui Program de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4), mai puțin dacă există dovezi sigure că pacientul sau pacienta nu are potențial fertil.

Femei aflate în perioada fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. În cazul în care o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu lenalidomidă, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări. În cazul în care rămâne gravidă partenera unui pacient de sex masculin aflat în

tratament cu lenalidomidă, se recomandă ca ea să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

Lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp prelungit de eliminare, cum sunt cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să utilizeze prezervative pe întreaga durată a tratamentului, în timpul întreruperii temporare a tratamentului și timp de o săptămână după întreruperea definitivă a acestuia, dacă partenerii lor sunt gravide sau se află în perioada fertilă și nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital.

La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă (vezi pct. 5.3). De aceea se prevede un efect teratogen al lenalidomidei și lenalidomida este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lenalidomida se excretă în laptele matern. În consecință, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu lenalidomidă.

Fertilitatea

Un studiu privind fertilitatea efectuat la șobolan la care s-a administrat lenalidomida în doze de până la 500 mg/kg (de aproximativ 200 până la 500 de ori dozele de 25 mg și, respectiv, 10 mg la om, pe baza suprafeței corporale) nu a evidențiat reacții adverse asupra fertilității și nici toxicitate parentală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lenalidomida are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost observate oboseală, amețeli, somnolență, vertij și vedere încețoșată după utilizarea lenalidomidei. În consecință, se recomandă prudență în cazul conducerii vehiculelor sau a folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienții care au fost supuși TACS și sunt tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă

Pentru a determina reacțiile adverse din CALGB 100104, s-a aplicat o abordare conservativă. Reacțiile adverse descrise în Tabelul 1 au inclus evenimente raportate după HDM/TACS, precum și evenimente din perioada tratamentului de întreținere. O a doua analiză, care a identificat evenimente ce au apărut după începerea tratamentului de întreținere, sugerează că frecvențele descrise în Tabelul 1 ar putea fi mai mari decât cele observate în timpul tratamentului de întreținere. În IFM 2005-02, reacțiile adverse au fost numai cele din perioada tratamentului de întreținere.

Reacții adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) în cazul întreținerii cu lenalidomidă comparativ cu placebo au fost:

- pneumonie (10,6%; termen combinat) din IFM 2005-02

- infecție pulmonară (9,4% [71,9% după începerea tratamentului de întreținere]), din CALGB 100104

În studiul IFM 2005-02, reacțiile adverse observate mai frecvent în timpul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă versus placebo au fost neutropenie (60,8%), bronșită (47,4%), diaree (38,9%), nazofaringită (34,8%) spasme musculare (33,4%), leucopenie (31,7%), astenie (29,7%), tuse (27,3%), trombocitopenie (23,5%), gastroenterită (22,5%) și febră cu valori mari (20,5%).

În studiul CALGB 100104 reacțiile adverse observate mai frecvent în timpul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă versus placebo au fost neutropenie (79,0% [71,9% după începerea tratamentului de întreținere]), trombocitopenie (72,3% [61,6%]), diaree (54,5% [46,4%]), erupție cutanată (31,7% [25,0%]), infecția tractului respirator superior (26,8% [26,8%]), fatigabilitate (22,8% [17,9%]), leucopenie (22,8% [18,8%]) și anemie (21,0% [13,8%]).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți neeligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

În studiul SWOG S0777, reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) pentru lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă administrate pe cale intravenoasă, comparativ cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, au fost:

- Hipotensiune arterială (6,5%), infecție pulmonară (5,7%), deshidratare (5,0%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent pentru lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, comparativ cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, au fost: Fatigabilitate (73,7%), neuropatie periferică (71,8%), trombocitopenie (57,6%), constipație (56,1%), hipocalcemie (50,0%).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă în doză mică

Reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) în cazul administrării de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă în doză mică (Rd și Rd18) comparativ cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT) au fost:

- pneumonie (9,8%)
- insuficiență renală (inclusiv acută) (6,3%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent în cazul Rd sau Rd18 comparativ cu MPT au fost: diaree (45,5%), fatigabilitate (32,8%), dursă (32,0%), astenie (28,2%), insomnie (27,6%), erupții cutanate tranzitorii (24,3%), inapetență (23,1%), tuse (22,7%), febră (21,4%) și spasme musculare (20,5%).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison

Reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) în cazul administrării de melfalan, prednison și lenalidomidă, urmată de tratament de întreținere cu lenalidomidă (MPR+R) sau în cazul administrării de melfalan, prednison și lenalidomidă, urmată de placebo (MPR+p), comparativ cu administrarea de melfalan, prednison și placebo, urmată de placebo (MPp+p) au fost:

- neutropenie febrilă (6,0%)
- anemie (5,3%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent în cazul MPR+R sau MPR+p comparativ cu MPp+p au fost: neutropenie (83,3%), anemie (70,7%), trombocitopenie (70,0%), leucopenie (38,8%), constipație (34,0%), diaree (33,3%), erupții cutanate tranzitorii (28,9%), febră (27,0%), edem periferic (25,0%), tuse (24,0%), inapetență (23,7%) și astenie (22,0%).

Mielom multiplu : pacienți cu cel puțin un tratament anterior

În două studii de fază 3 controlate cu placebo, la 353 pacienți cu mielom multiplu s-a administrat asocierea lenalidomidă/dexametazonă și la 351 pacienți asocierea placebo/dexametazonă.

Cele mai grave reacții adverse observate mai frecvent în cazul administrării de lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu placebo/dexametazonă au fost:

- tromboembolia venoasă (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) (vezi pct. 4.4)
- neutropenia de gradul 4 (vezi pct. 4.4)

Cele mai frecvent observate reacții adverse, care au apărut mai frecvent în cazul administrării lenalidomidei în asociere cu dexametazonă comparativ cu placebo și dexametazonă în cadrul studiilor clinice cumulate privind mielomul multiplu (MM-009 și MM-010) au fost fatigabilitatea (43,9%), neutropenia (42,2%), constipația (40,5%), diareea (38,5%), crampele musculare (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) și erupțiile cutanate tranzitorii (21,2%).

Sindroame mielodisplazice

Profilul general de siguranță al lenalidomidei la pacienții cu sindroame mielodisplazice se bazează pe datele de la un număr total de 286 pacienți, provenite dintr-un studiu de Fază 2 și un studiu de Fază 3 (vezi pct. 5.1). În studiul de Fază 2, toți cei 148 pacienți au primit tratament cu lenalidomidă. În studiul de Fază 3, la 69 pacienți s-a administrat lenalidomidă 5 mg, la 69 pacienți s-a administrat lenalidomidă 10 mg și la 67 pacienți s-a administrat placebo pe parcursul fazei dublu-orb a studiului. Majoritatea reacțiilor adverse au avut tendința de a apărea pe parcursul primelor 16 săptămâni de tratament cu lenalidomidă. Reacțiile adverse grave includ:

- tromboembolie venoasă (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) (vezi pct. 4.4)
- neutropenie de gradul 3 sau 4, neutropenie febrilă și trombocitopenie de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvent observate reacții adverse, care au apărut mai frecvent în grupele la care s-a administrat lenalidomidă comparativ cu grupul de control în studiul de Fază 3, au fost neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diareea (34,8%), constipația (19,6%), greața (19,6%), prurit (25,4%), erupțiile cutanate (18,1%), oboseala (18,1%) și spasmele musculare (16,7%).

Limfom cu celule de manta

Profilul general de siguranță al lenalidomidei la pacienții cu limfom cu celule de manta se bazează pe datele de la 254 de pacienți dintr-un studiu de fază 2 randomizat, controlat, intitulat MCL-002 (vezi pct. 5.1). În plus, reacțiile adverse la medicament provenite din studiul de susținere MCL-001 au fost incluse în tabelul 3.

Reacțiile adverse grave observate mai frecvent în cadrul studiului MCL-002 (cu o diferență de cel puțin 2 puncte procentuale) în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu grupul de control, au fost:

- Neutropenie (3,6%)
- Embolie pulmonară (3,6%)
- Diaree (3,6%).

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent care au apărut mai frecvent în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu grupul de control, în studiul MCL-002 au fost neutropenie (50,9%), anemie (28,7%), diaree (22,8%), oboseală (21,0%), constipație (17,4%), pirexie (16,8%) și erupție cutanată (inclusiv dermatită alergică) (16,2%).

În cadrul studiului MCL-002, a existat o creștere generală evidentă a deceselor premature (în decurs de 20 săptămâni). Pacienții cu încărcătură tumorală mare la momentul inițial sunt supuși unui risc crescut de deces prematur, cu 16/81 (20%) decese premature în grupul cu lenalidomidă și 2/28 (7%) decese premature în grupul de control. În decurs de 52 săptămâni, cifrele corespunzătoare au fost 32/81 (39,5%) și 6/28 (21%) (vezi pct. 5.1).

În timpul ciclului de tratament 1, 11/81 (14%) pacienți cu încărcătură tumorală mare au fost retrași din tratament în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu 1/28 (4%) în grupul de control. Principalul motiv

pentru retragerea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului de tratament 1 în grupul cu lenalidomidă a fost constituit de evenimentele adverse, 7/11 (64%).
Încărcătura tumorală mare a fost definită ca fiind cel puțin o leziune cu diametrul ≥ 5 cm sau 3 leziuni cu diametrul ≥ 3 cm.

Limfom folicular

Profilul general de siguranță al lenalidomidei în asociere cu rituximab la pacienții cu limfom folicular tratați anterior se bazează pe datele de la 294 pacienți din studiul NHL-007, un studiu de Fază 3 randomizat, controlat. În plus, reacțiile adverse la medicament provenite din studiul de susținere NHL-008 au fost incluse în tabelul 5.

Reacțiile adverse grave observate cel mai frecvent (cu o diferență de cel puțin 1 punct procentual) în cadrul studiului NHL-007 în grupul cu lenalidomidă/rituximab, comparativ cu placebo/rituximab, au fost:

- Neutropenie febrilă (2,7%)
- Embolie pulmonară (2,7%)
- Pneumonie (2,7%)

În cadrul studiului NHL-007, reacțiile adverse observate mai frecvent în grupul cu lenalidomidă/rituximab, comparativ cu grupul placebo/rituximab (cu o frecvență cu cel puțin 2% mai mare între grupe) au fost neutropenie (58,2%), diaree (30,8%), leucopenie (28,8%), constipație (21,9%), tuse (21,9%) și oboseală (21,9%).

Reacțiile adverse prezentate sub formă de tabel

În continuare sunt prezentate reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu lenalidomidă, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse au fost incluse în categoria adecvată din tabelele de mai jos, conform celei mai mari frecvențe observate în oricare dintre studiile clinice principale.

Rezumat sub formă de tabel pentru monoterapia în MM

Tabelul următor este derivat din datele obținute în timpul studiilor privind MMND la pacienții care au fost supuși TACS tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă. Datele nu au fost ajustate în funcție de durata mai lungă a tratamentului din brațele care au conținut lenalidomidă și au continuat până la progresia bolii față de grupurile cu placebo în cadrul studiilor-pivot privind mielomul multiplu (vezi pct. 5.1).

Tabelul 1. RAM raportate în studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu în tratament cu terapie de întreținere cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie ^{◇, a} , infecția tractului respirator superior, infecție neutropenică, bronșită [◇] , gripă [◇] , gastroenterită [◇] , sinuzită, rinofaringită, rinită	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie ^{◇, a} , infecție neutropenică
	<u>Frecvente</u> Infecție [◇] , infecție urinară ^{◇, *} , infecția tractului respirator inferior, infecție pulmonară [◇]	<u>Frecvente</u> Septicemie ^{◇, b} , bacteriemie, infecție pulmonară [◇] , infecție bacteriană a tractului respirator inferior, bronșită [◇] , gripă [◇] , gastroenterită [◇] , herpes zoster [◇] , infecție [◇]

Aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u> Sindrom mielodisplazic ^{◇,*}	
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie ^{^,◇} , neutropenie febrilă ^{^,◇} , trombocitopenie ^{^,◇} , anemie, leucopenie [◇] , limfopenie	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie ^{^,◇} , neutropenie febrilă ^{^,◇} , trombocitopenie ^{^,◇} , anemie, leucopenie [◇] , limfopenie <u>Frecvente</u> Pancitopenie [◇]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Hipokaliemie	<u>Frecvente</u> Hipokaliemie, deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Parestezie <u>Frecvente</u> Neuropatie periferică ^c	<u>Frecvente</u> Cefalee
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Embolism pulmonar ^{◇,*}	<u>Frecvente</u> Tromboză venoasă profundă ^{^,◇,d}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Tuse <u>Frecvente</u> Dispnee [◇] , rinoree	<u>Frecvente</u> Dispnee [◇]
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree, constipație, durere abdominală, greață <u>Frecvente</u> Vărsături, durere în partea superioară a abdomenului	<u>Frecvente</u> Diaree, vărsături, greață
Tulburări hepatobiliare	<u>Foarte frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupție cutanată, xerodermie	<u>Frecvente</u> Erupție cutanată, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare <u>Frecvente</u> Mialgie, durere musculo-scheletală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, astenie, pirexie	<u>Frecvente</u> Fatigabilitate, astenie

[◇] Reacțiile adverse raportate drept grave în studiile clinice la pacienții cu MMND care au fost supuși TSCA

^{*} Se aplică numai reacțiilor adverse grave la medicament

[^] Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate

^a Termenul EA combinat de „pneumonie” include următorii TP: bronhopneumonie, pneumonie lobară, pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie cu klebsiella, pneumonie cu legionella, pneumonie cu Mycoplasma, pneumonie pneumococică, pneumonie streptococică, pneumonie virală, tulburări pulmonare, pneumonită

^b Termenul EA combinat de „septicemie” include următorii TP: septicemie bacteriană, septicemie pneumococică, șoc septic, septicemie stafilococică

^c Termenul EA combinat de „neuropatie periferică” include următorii termeni preferați (TP): neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, polineuropatie

^d Termenul EA combinat de „tromboză venoasă profundă” include următorii TP: tromboză venoasă profundă, tromboză, tromboză venoasă

Rezumatul pentru tratamentul combinat, prezentat sub formă tabelară în MM

Următorul tabel derivă din date colectate în cadrul studiilor clinice privind tratamentul combinat pentru mielomul multiplu. Datele nu au fost ajustate conform duratei mai lungi a tratamentului în grupurile ce au cuprins tratament cu lenalidomidă continuat până la progresia bolii versus grupurile de comparație din cadrul studiilor pivot privind mielomul multiplu (vezi pct. 5.1).

Tabelul 2. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, dexametazonă sau melfalan și prednison

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie^{◇,◇◇}, infecția tractului respirator superior[◇], infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)[◇], rinoфарингітă, faringită, bronșită[◇], rinită <u>Frecvente</u> Septicemie^{◇,◇◇}, infecție pulmonară^{◇◇}, infecție de tract urinar^{◇◇}, sinuzită[◇]	<u>Frecvente</u> Pneumonie^{◇,◇◇}, infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)[◇], celulită[◇], septicemie^{◇,◇◇}, infecție pulmonară^{◇◇}, bronșită[◇], infecție de tract respirator^{◇◇}, infecție de tract urinar^{◇◇}, enterocolită infecțioasă
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Mai puțin frecvente</u> Carcinom bazocelular^{^,◇}, carcinom cutanat cu celule scuamoase^{^,◇*}	<u>Frecvente</u> Leucemie mieloidă acută[◇], sindrom mielodisplazic[◇], carcinom celular scuamos^{^,◇**} <u>Mai puțin frecvente</u> Leucemie acută cu limfocite T[◇], carcinom bazocelular^{^,◇}, sindrom de liză tumorală
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^,◇,◇◇}, trombocitopenie^{^,◇,◇◇}, anemie[◇], tulburare hemoragică[^], leucopenie, limfopenie <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă^{^,◇}, pancitopenie[◇] <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoliză, anemie hemolitică autoimună, anemie hemolitică	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^,◇,◇◇}, trombocitopenie^{^,◇,◇◇}, anemie[◇], leucopenie, limfopenie <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă^{^,◇}, pancitopenie[◇], anemie hemolitică <u>Mai puțin frecvente</u> Hipercoagulare, coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipersensibilitate[^]	
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipotiroidism	

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Hipokalemie^{◇,◇◇}, hiperglicemie, hipoglicemie, hipocalcemie[◇], hiponatremie[◇], deshidratare^{◇◇}, inapetență^{◇◇}, scădere în greutate <u>Frecvente</u> Hipomagnezie, hiperuricemie, hipercalcemie⁺	<u>Frecvente</u> Hipokalemie^{◇,◇◇}, hiperglicemie, hipocalcemie[◇], diabet zaharat[◇], hipofosfatemie, hiponatremie[◇], hiperuricemie, gută, deshidratare^{◇◇}, inapetență^{◇◇}, scădere în greutate
Tulburări psihice	<u>Foarte frecvente</u> Depresie, insomnie <u>Mai puțin frecvente</u> Pierderea libidoului	<u>Frecvente</u> Depresie, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice^{◇◇} parestezie, amețală^{◇◇}, tremor, disgeuzie, cefalee <u>Frecvente</u> Ataxie, tulburări de echilibru sincopă^{◇◇}, nevralgie, disestezie	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice^{◇◇} <u>Frecvente</u> Accident vascular cerebral[◇], amețală^{◇◇}, sincopă^{◇◇} <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoragie intracraniană[^], atac ischemic tranzitoriu, ischemie cerebrală
Tulburări oculare	<u>Foarte frecvente</u> Cataractă, vedere încețoșată <u>Frecvente</u> Reducerea acuității vizuale	<u>Frecvente</u> Cataractă <u>Mai puțin frecvente</u> Cecitate
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u> Surditate (inclusiv hipoacuzie), tinitus	
Tulburări cardiace	<u>Frecvente</u> Fibrilație atrială^{◇,◇◇}, bradicardie <u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie, prelungirea intervalului QT, flutter atrial, extrasistole ventriculare	<u>Frecvente</u> Infarct miocardic (inclusiv acut)^{^◇}, fibrilație atrială^{◇,◇◇}, insuficiență cardiacă congestivă[◇], tahicardie, insuficiență cardiacă^{◇,◇◇}, ischemii miocardice[◇]
Tulburări vasculare	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă[^], predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară^{^,◇,◇◇}, hipotensiune arterială^{◇◇} <u>Frecvente</u> hipertensiune arterială, echimoză[^]	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă[^], predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară^{^,◇,◇◇} <u>Frecvente</u> Vasculită, hipotensiune arterială^{◇◇}, hipertensiune arterială <u>Mai puțin frecvente</u> Ischemie, ischemie periferică, tromboză de sinus venos intracranian

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee ^{◇,◇◇} , epistaxis [^] , tuse <u>Frecvente</u> Disfonie	<u>Frecvente</u> Detresă respiratorie [◇] , dispnee ^{◇,◇◇} , durere pleuritică ^{◇◇} , hipoxie ^{◇◇}
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree ^{◇,◇◇} , constipație [◇] , durere abdominală ^{◇◇} , greață, vărsături ^{◇◇} , dispepsie, xerostomie, stomatită <u>Frecvente</u> Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv hemoragie rectală, hemoragie hemoroidală, ulcer peptic hemoragic și gingivoragie) ^{^,◇◇} , disfagie <u>Mai puțin frecvente</u> Colită, cecită	<u>Frecvente</u> Hemoragie gastrointestinală ^{^,◇,◇◇} , obstrucție a intestinului subțire ^{◇◇} , diaree ^{◇◇} , constipație [◇] , durere abdominală ^{◇◇} , greață, vărsături ^{◇◇}
Tulburări hepatobiliare	<u>Foarte frecvente</u> Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei <u>Frecvente</u> Leziune hepatocelulară ^{◇◇} , valori anormale ale testelor funcției hepatice [◇] , hiperbilirubinemie <u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatică [^]	<u>Frecvente</u> Colestază [◇] , hepatotoxicitate, leziune hepatocelulară ^{◇◇} , valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori anormale ale testelor funcției hepatice [◇] <u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatică [^]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate ^{◇◇} , prurit <u>Frecvente</u> Urticarie, hiperhidroză, xerodermie, hiperpigmentare cutanată, eczemă, eritem <u>Mai puțin frecvente</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice ^{◇◇} , modificarea culorii pielii, reacție de fotosensibilitate	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate ^{◇◇} <u>Mai puțin frecvente</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice ^{◇◇}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Hipotonie musculară ^{◇◇} , Spasme musculare, durere osoasă [◇] , durere și disconfort musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (inclusiv dursalgie ^{◇,◇◇}), durere la nivelul extremităților, mialgie, artralgie [◇] <u>Frecvente</u> tumefiere articulară	<u>Frecvente</u> Hipotonie musculară ^{◇◇} , durere osoasă [◇] , durere și disconfort musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (inclusiv dursalgie ^{◇,◇◇}) <u>Mai puțin frecvente</u> Tumefiere articulară

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Foarte frecvente</u> Insuficiență renală (inclusiv acută) [◇] , ^{◇◇} <u>Frecvente</u> Hematurie [^] , retenție urinară, incontinență urinară <u>Mai puțin frecvente</u> Sindrom Fanconi dobândit	<u>Mai puțin frecvente</u> Necroză tubulară renală
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Frecvente</u> Disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate ^{◇,◇◇} , edem (inclusiv edem periferic), pirexie ^{◇,◇◇} , astenie, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie, tuse, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee și frisoane) <u>Frecvente</u> Durere toracică ^{◇,◇◇} , letargie	<u>Frecvente</u> Fatigabilitate ^{◇,◇◇} <u>Frecvente</u> Edem periferic, pirexie ^{◇,◇◇} , astenie
Investigații diagnostice	<u>Foarte frecvente</u> Creșterea valorilor sangvine ale fosfatazei alcaline <u>Frecvente</u> Creșterea nivelurilor proteinei C-reactive	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<u>Frecvente</u> Cădere, contuzie [^]	

^{◇◇} Reacții adverse raportate ca fiind grave în cadrul studiilor clinice la pacienții cu NDMM cărora li se administrase lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

[^]Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

[◇] Reacții adverse raportate ca severe în cadrul studiilor clinice la pacienții cu mielom multiplu, tratat cu lenalidomidă în combinație cu dexametazonă sau cu melfalan și prednison

+ Se aplică numai reacțiilor adverse grave la medicament

* Carcinomul cutanat cu celule scuamoase a fost raportat în cadrul studiilor clinice la pacienții cu mielom multiplu tratat anterior, la grupul cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu grupul de control

** Carcinomul celular scuamos a fost raportat în cadrul unui studiu clinic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat, la grupul cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu grupul de control.

Rezumatul pentru monoterapie, prezentat sub formă tabelară

Următoarele tabele derivă din date colectate în cadrul studiilor clinice principale privind monoterapia pentru sindroame mielodisplazice și limfom cu celule de manta.

Tabelul 3. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu sindroame mielodisplazice tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇]	<u>Foarte recvente</u> Pneumonie [◇] <u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , bronșită
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^◇} , neutropenie ^{^◇} , anemie [◇] , leucopenie	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^◇} , neutropenie ^{^◇} , anemie [◇] , leucopenie <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^◇}
Tulburări endocrine	<u>Foarte frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență <u>Frecvente</u> Supraîncărcare cu fier, scădere în greutate	<u>Frecvente</u> Hiperglicemie [◇] , inapetență
Tulburări psihice		<u>Frecvente</u> Modificări ale dispoziției ^{◇~}
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Amețeală, cefalee <u>Frecvente</u> Parestezie	
Tulburări cardiace		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut ^{^◇} , fibrilație atrială [◇] , insuficiență cardiacă [◇]
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială, hematom	<u>Frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă, predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară ^{^◇}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Epistaxis [^]	
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree [◇] , durere abdominală (inclusiv superioară), greață, vărsături, constipație <u>Frecvente</u> Xerostomie, dispepsie	<u>Frecvente</u> Diaree [◇] , greață, dureri dentare

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări hepatobiliare	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate, xerodermie, prurit	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, durere musculo-scheletică (inclusiv dursalgie [◇] și durere la nivelul extremităților), artralgie, mialgie	<u>Frecvente</u> Dorsalgie [◇]
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, edem periferic, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie, tuse, faringită, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee)	<u>Frecvente</u> Pirexie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		<u>Frecvente</u> Cădere

[^]Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

[◇]Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la sindroamele mielodisplazice.

[†]Modificarea dispoziției a fost raportată ca eveniment advers grav, frecvent în studiul de Fază 3 cu privire la sindroamele mielodisplazice; nu a fost raportată ca eveniment advers de gradul 3 sau 4.

Algoritm aplicat pentru includerea în RCP: toate reacțiile adverse înregistrate conform algoritmului pentru studiul de fază 3 sunt incluse în RCP-ul pentru UE. Pentru aceste reacții adverse, s-a efectuat o verificare suplimentară a frecvenței reacțiilor adverse înregistrate conform algoritmului pentru studiul de fază 2 și, în cazul în care frecvența reacțiilor adverse din cadrul studiului de fază 2 a fost mai mare decât în cadrul studiului de fază 3, evenimentul a fost inclus în RCP-ul pentru UE la frecvența de apariție din studiul de fază 2.

#Algoritm aplicat pentru sindroamele mielodisplazice:

- Un studiu de Fază 3 privind sindroamele mielodisplazice (populația evaluată în regim dublu-orb în ceea ce privește siguranța, diferența dintre lenalidomidă 5/10 mg și placebo în regimul inițial de dozare apărând la cel puțin 2 subiecți)
 - Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la $\geq 5\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 2% între lenalidomidă și placebo.
 - Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4, legate de tratament, apărute la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 1,0% între lenalidomidă și placebo.
 - Toate evenimentele adverse grave legate de tratament apărute la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 1% între lenalidomidă și placebo.
- Studiu de Fază 2 cu privire la sindroamele mielodisplazice
 - Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la $\geq 5\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
 - Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament, apărute la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
 - Toate evenimentele adverse grave legate de tratament, apărute la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă

Tabelul 4. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu limfom cu celule de manta tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , rinofaringită, pneumonie [◇] <u>Frecvente</u> Sinuzită	<u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , pneumonie [◇]

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală	<u>Frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală, cancer de piele cu celule scuamoase ^{^,◇} , carcinom cu celule bazale ^{^,◇}
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , leucopenie [◇] , anemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇}	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , anemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇} , leucopenie [◇]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență, scădere în greutate, hipokaliemie <u>Frecvente</u> Deshidratare [◇]	<u>Frecvente</u> Deshidratare [◇] , hiponatremie, hipocalcemie
Tulburări psihice	<u>Frecvente</u> Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Disgeuzie, cefalee, neuropatie periferică	<u>Frecvente</u> Neuropatie periferică senzorială, letargie
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u> Vertij	
Tulburări cardiace		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic (inclusiv acut) ^{^,◇} , insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipotensiune arterială [◇]	<u>Frecvente</u> Tromboză venoasă profundă [◇] , embolie pulmonară ^{^,◇} , hipotensiune [◇]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee [◇]	<u>Frecvente</u> Dispnee [◇]
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree [◇] , greață [◇] , vărsături [◇] , constipație <u>Frecvente</u> Durere abdominală [◇]	<u>Frecvente</u> Diaree [◇] , durere abdominală [◇] , constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate (inclusiv dermatită alergică), prurit <u>Frecvente</u> Transpirații nocturne, xerodermie	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, dursalgie <u>Frecvente</u> Artralgie, durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară [◇]	<u>Frecvente</u> Dorsalgie, slăbiciune musculară [◇] , artralgie, durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, astenie [◇] , edem periferic, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie [◇] , tuse) <u>Frecvente</u> Frisoare	<u>Frecvente</u> Pirexie [◇] , astenie [◇] , fatigabilitate

[^]Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

[◇]Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la limfomul cu celule de manta. Algoritm aplicat pentru limfomul cu celule de manta:

- Studiu de fază 2, controlat privind limfomul cu celule de manta
 - Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la $\geq 5\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 2% între lenalidomidă și placebo
 - Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4, legate de tratament, apărute la $\geq 1\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 1,0% între lenalidomidă și placebo
 - Toate evenimentele adverse grave legate de tratament apărute la $\geq 1\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin 1% între lenalidomidă și placebo
- Studiu de fază 2, cu un singur grup, privind limfomul cu celule de manta
 - Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la $\geq 5\%$ dintre subiecți
 - Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament raportate la 2 sau mai mulți subiecți
 - Toate evenimentele adverse grave legate de tratament raportate la 2 sau mai mulți subiecți

Rezumatul pentru tratamentul combinat în LF, prezentat în formă tabelară

Următorul tabel derivă din date colectate în cadrul studiilor principale (NHL-007 și NHL-008) la pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu rituximab.

Tabelul 5. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu iNHL¹, inclusiv limfom folicular, tratați cu lenalidomidă în asociere cu rituximab

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecția tractului respirator superior <u>Frecvente</u> Pneumonie [◇] , gripă, bronșită, sinuzită, infecție de tract urinar	<u>Frecvente</u> Pneumonie [◇] , septicemie [◇] , infecție pulmonară, bronșită, gastroenterită, sinuzită, infecție de tract urinar, celulită [◇]
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Foarte frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală [^] <u>Frecvente</u> Cancer de piele cu celule scuamoase ^{◇, ^, +}	<u>Frecvente</u> Carcinom cu celule bazale ^{^, ◇}

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie ^{^,◇} , anemie [◇] , trombocitopenie [^] , leucopenie ^{**} , limfopenie ^{***}	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie ^{^,◇} <u>Frecvente</u> Anemie [◇] , trombocitopenie [^] , pancitopenie, neutropenie febrilă [◇] , leucopenie ^{**} , limfopenie ^{***}
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență, hipokaliemie <u>Frecvente</u> Hipofosfatemie, deshidratare [◇]	<u>Frecvente</u> Deshidratare [◇] , hipercalcemie [◇] , hipokaliemie, hipofosfatemie, hiperuricemie
Tulburări psihice	<u>Frecvente</u> Depresie, insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Cefalee, amețeli <u>Frecvente</u> Neuropatie periferică, disgeuzie	<u>Frecvente</u> Sincopă
Tulburări cardiace	<u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie [◇]	
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipotensiune arterială [◇]	<u>Frecvente</u> Embolie pulmonară ^{^,◇} , hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee [◇] , tuse <u>Frecvente</u> Durere orofaringiană, disfonie	<u>Frecvente</u> Dispnee [◇]
Tulburări gastro-intestinale	<u>Foarte frecvente</u> Durere abdominală [◇] , diaree, constipație, greață, vărsături, dispepsie <u>Frecvente</u> Durere abdominală superioară, stomatită, xerostomie	<u>Frecvente</u> Durere abdominală [◇] , diaree, constipație, stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate [*] , prurit <u>Frecvente</u> Xerodermie, transpirații nocturne, eritem	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate [*] , prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, dursalgie, artralgie <u>Frecvente</u> Durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară, durere musculo-scheletică, mialgie, cervicalgie	<u>Frecvente</u> Slăbiciune musculară, cervicalgie

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Leziune renală acută [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Pirexie, fatigabilitate, astenie, edem periferic <u>Frecvente</u> Maleză, frisoane	Frecvente Fatigabilitate, astenie
Investigații diagnostice	<u>Foarte frecvente</u> Valori crescute ale alanin aminotransferazei <u>Frecvente</u> Scădere în greutate, creștere a bilirubinemiei	

[^]Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

[◇] Algoritm aplicat pentru limfomul folicular

Studiu clinic controlat de Fază 3:

- NHL-007 RAM- Toate EA legate de tratament apărute la $\geq 5,0\%$ dintre subiecții din grupul cu lenalidomidă/rituximab și cu o frecvență (%) cu cel puțin 2,0% mai mare în grupul cu lenalidomidă (Len) comparativ cu grupul de control – (populația evaluată în ceea ce privește siguranța)
- NHL-007 RAM de gradul 3/4 – Toate EA de gradul 3 sau 4, legate de tratament, apărute la cel puțin 1,0% dintre subiecții din grupul cu lenalidomidă/rituximab și cu o frecvență cu cel puțin 1,0% mai mare în grupul Len comparativ cu grupul de control – (populația evaluată în ceea ce privește siguranța)
- NHL-007 RAM grave- Toate EA grave legate de tratament, apărute la cel puțin 1,0% dintre subiecții din grupul cu lenalidomidă/rituximab și cu o frecvență cu cel puțin 1,0% mai mare în grupul lenalidomidă/rituximab comparativ cu grupul de control - (populația evaluată în ceea ce privește siguranța)

LF – Studiu clinic de Fază 3 cu un singur grup:

- NHL-008 RAM- Toate evenimentele adverse legate de tratament, apărute la $\geq 5,0\%$ dintre subiecți
- NHL-008 RAM de gradul 3/4- Toate evenimentele adverse de gradul 3/4 legate de tratament, raportate la $\geq 1,0\%$ dintre subiecți
- NHL-008 RAM grave- Toate evenimentele adverse grave legate de tratament, raportate la $\geq 1,0\%$ dintre subiecți

[◇]Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la limfomul folicular

⁺ Se aplică numai pentru reacțiilor adverse grave la medicament

^{*}Erupțiile cutanate includ următorii TP: erupții cutanate și erupții cutanate generalizate

^{**}Leucopenia include următorii TP leucopenie și număr scăzut de leucocite

^{***}Limfopenia include următorii TP limfopenie și număr scăzut de limfocite

Rezumatul reacțiilor adverse raportate ulterior punerii pe piață, prezentat sub formă tabelară

În plus față de reacțiile adverse de mai sus, identificate în cadrul studiilor clinice pivot, următorul tabel derivă din date colectate ulterior punerii pe piață.

Tabelul 6. Reacții adverse raportate în utilizarea ulterioară punerii pe piață la pacienții tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a virusului hepatitic B	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a virusului hepatitic B
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		<u>Rare</u> Sindrom de liză tumorală
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Hemofilie dobândită	

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> Reacție anafilactică^ <u>Cu frecvență necunoscută</u> Respingere transplant de organ solid	<u>Rare</u> Reacție anafilactică^
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune pulmonară	<u>Rare</u> Hipertensiune pulmonară <u>Cu frecvență necunoscută</u> Pneumonie interstițială
Tulburări gastro-intestinale		<u>Cu frecvență necunoscută</u> Pancreatită, perforație gastro-intestinală (inclusiv perforații ale diverticulului, intestinului subțire și gros)^
Tulburări hepatobiliare	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută^, hepatită toxică^, hepatită citolitică^, hepatită citostatică^, hepatită mixtă citolitică/colestatică^	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută^, hepatită toxică^
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		<u>Mai puțin frecvente</u> Angioedem <u>Rare</u> Sindrom Stevens-Johnson^, necroliză epidermică toxică^ <u>Cu frecvență necunoscută</u> Vasculită leucocitoclastică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice^

^Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Teratogenitatea

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă (vezi pct. 4.6 și 5.3). Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Neutropenia și trombocitopenia

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienții care au fost supuși TACS și sunt tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă

Terapia de întreținere cu lenalidomidă după TSCA este asociată cu o frecvență mai mare a neutropeniei de Gradul 4 comparativ cu întreținerea cu placebo (32,1% față de 26,7% [16,1% față de 1,8% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 16,4% față de 0,7% în IFM 2005-02). EA legate de tratament de neutropenie care a dus la întreruperea tratamentului cu lenalidomidă au fost raportate la 2,2% dintre pacienții din CALGB 100104 și, respectiv, 2,4% dintre

pacienții din IFM 2005-02. Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost raportate cu frecvențe similare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul ambelor studii (0,4% față de 0,5% [0,4% față de 0,5% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 0,3% față de 0% în IFM 2005-02).

Terapia de întreținere cu lenalidomidă după TSCA este asociată cu o frecvență mai mare a trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4 comparativ cu întreținerea cu placebo (37,5% față de 30,3% [17,9% față de 4,1% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 13,0% față de 2,9% în IFM 2005-02).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți neeligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Neutropenia de gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai scăzută în grupul de tratament cu RVd comparativ cu grupul de tratament comparator Rd (2,7% față de 5,9%) în cadrul studiului SWOG S0777. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată cu frecvențe similare în grupul de tratament cu RVd comparativ cu grupul de tratament cu Rd (0,0% față de 0,4%).

Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a fost observată cu o frecvență mai crescută în grupul de tratament cu RVd comparativ cu grupul de tratament comparator Rd (17,2% față de 9,4%).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă în doză mică este asociat cu o frecvență mai mică de apariție a neutropeniei de Gradul 4 (8,5% în cazul Rd și Rd18 comparativ cu MPT (15%)). Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost observată mai puțin frecvent (0,6% în cazul Rd și Rd18 comparativ cu 0,7% în cazul MPT).

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o frecvență mai mică de apariție a trombocitopeniei de Gradul 3 și 4 (8,1% în cazul Rd și Rd18) comparativ cu MPT (11,1%).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și melfalan și prednison este asociat cu o frecvență crescută de apariție a neutropeniei de Gradul 4 (34,1% în cazul MPR+R/MPR+p) comparativ cu MPp+p (7,8%). S-a observat o frecvență mai mare a neutropeniei febrile de Gradul 4 (1,7% în cazul MPR+R/MPR+p) comparativ cu 0,0% în cazul MPp+p).

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și melfalan și prednison este asociat cu o frecvență crescută de apariție a trombocitopeniei de gradul 3 și gradul 4 (40,4% în cazul MPR+R/MPR+p) comparativ cu în cazul MPp+p (13,7%).

Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o incidență crescută de apariție a neutropeniei de Gradul 4 (5,1% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă). Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost observate mai puțin frecvent (0,6% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă).

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o incidență crescută de apariție a trombocitopeniilor de Gradul 3 și de Gradul 4 (9,9% și, respectiv, 1,4% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 2,3% și 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă).

- Pacienți cu sindroame mielodisplazice

La pacienții cu sindroame mielodisplazice, lenalidomida este asociată cu o incidență mai mare a neutropeniei de Gradul 3 sau 4 (74,6% la pacienții tratați cu lenalidomidă comparativ cu 14,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul studiului de Fază 3). Episoadele de neutropenie febrilă de Gradul 3 sau 4 au fost observate la 2,2% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă comparativ cu 0,0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Lenalidomida este asociată cu o incidență mai mare a trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4 (37% la pacienții tratați cu lenalidomidă comparativ cu 1,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul studiului de Fază 3).

- Pacienți cu limfom cu celule de manta

La pacienții cu limfom cu celule de manta, lenalidomida este asociată cu o mai mare incidență a neutropeniei de gradul 3 sau 4 (43,7% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 33,7% dintre pacienții din grupul de control în cadrul studiului de fază 2). Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 3 sau 4 au fost observate la 6,0% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 2,4% dintre pacienții din grupul de control.

- Pacienți cu limfom folicular

Combinăția de lenalidomidă și rituximab în limfomul folicular este asociată cu o frecvență crescută a neutropeniei de gradul 3 sau 4 (50,7% la pacienții tratați cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu 12,2% la pacienții tratați cu placebo/rituximab). Toate cazurile de neutropenie de gradul 3 sau 4 au fost reversibile în urma întreruperii administrării sau scăderii dozei și/sau administrării tratamentului de susținere cu factori de creștere, cu un timp median de 9 zile până la remitere. În plus, neutropenia febrilă a fost observată mai puțin frecvent (2,7% la pacienții tratați cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu 0,7% la pacienții tratați cu placebo/rituximab).

Tratamentul combinat cu lenalidomidă și rituximab este de asemenea asociat cu o frecvență mai mare a trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 (1,4% la pacienții tratați cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu 0% la pacienții tratați cu placebo/rituximab).

Tromboembolia venoasă

Un risc crescut de TVP și EP este asociat cu administrarea combinată a lenalidomidei împreună cu dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu și, în măsură mai mică, la pacienții tratați cu lenalidomidă combinată cu melfalan și prednison sau la pacienții cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice și limfom cu celule de manta cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă a medicamentelor care stimulează eritropoieza sau antecedentele de tromboză venoasă profundă pot crește, de asemenea, riscul apariției unei tromboze la acești pacienți.

Infarctul miocardic

Infarctul miocardic a fost raportat la pacienții sub tratament cu lenalidomidă, în special la cei cu factori de risc cunoscuți.

Tulburări hemoragice

Tulburările hemoragice sunt enumerate în funcție de mai multe aparate, sisteme și organe: Tulburări hematologice și limfatice; tulburări ale sistemului nervos (hemoragii intracraniale); tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (epistaxis); tulburări gastro-intestinale (gingivoragie, hemoragii hemoroidale, hemoragii rectale); afecțiuni renale și ale căilor urinare (hematurie); leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate (contuzii) și tulburări vasculare (echimoză).

Reacții alergice și reacții cutanate severe

S-au raportat cazuri de reacții alergice, inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, NET și DRESS asociate cu utilizarea lenalidomidei. În literatura de specialitate s-a raportat o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă (vezi pct. 4.4).

Tumori maligne primare suplimentare

În studii clinice la pacienți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat anterior lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu grupele de control, constând în principal din carcinoame cutanate bazocelulare sau cu celule scuamoase.

Leucemie mieloidă acută

Mielom multiplu

S-au observat cazuri de LMA în studiile clinice cu mielom multiplu nou diagnosticat la pacienți la care s-a administrat tratament cu lenalidomidă în asociere cu melfalan sau imediat după administrarea unor HDM/TACS (vezi pct. 4.4). Această creștere nu a fost observată în studiile clinice la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, comparativ cu talidomidă în asociere cu melfalan și prednison.

- Sindroame mielodisplazice

Variabilele inițiale, incluzând o citogenetică complexă și mutația TP53, sunt asociate cu progresia către LMA la subiecții depedenți de transfuzii și care prezintă o anomalie Del (5q) (vezi pct. 4.4). Riscul cumulativ de progresie către LMA estimat la 2 ani a fost de 13,8% la pacienții cu anomalie Del (5q) izolată comparativ cu 17,3% pentru pacienții cu Del (5q) și o anomalie citogenetică suplimentară și de 38,6% la pacienții cu cariotip complex.

Într-o analiză post-hoc a unui studiu clinic cu lenalidomidă în sindroamele mielodisplazice, frecvența estimată a progresiei către LMA la 2 ani a fost de 27,5% la pacienții cu pozitivitate IHC-p53 și de 3,6% la pacienții cu negativitate IHC-p53 ($p = 0,0038$). La pacienții cu pozitivitate IHC-p53 s-a observat o frecvență mai redusă a progresiei către LMA la pacienții care au răspuns prin independență față de transfuzie (IT) (11,1%) comparativ cu cei la care nu s-a obținut acest răspuns (34,8%).

Tulburări hepatice

Ulterior punerii pe piață, s-au raportat următoarele reacții adverse (cu frecvență necunoscută): insuficiență hepatică acută și coleastăz (ambele potențial letale), hepatită toxică, hepatită citolitică și hepatită mixtă citolitică/colestatică.

Rabdomioliză

S-au observat cazuri rare de rabdomioliză; unele dintre acestea au apărut când lenalidomida s-a administrat în asociere cu o statină.

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism și cazuri de hipertiroidism (vezi pct. 4.4 Tulburări tiroidiene).

Reacție de exacerbare tumorală și sindrom de liză tumorală

În cadrul studiului MCL-002, aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă au manifestat RET, comparativ cu 0% în grupul de control. Majoritatea evenimentelor s-au produs în ciclul 1, toate au fost evaluate drept legate de tratament, și majoritatea cazurilor raportate au fost de gradul 1 sau 2. Pacienții cu o valoare MIPI mare în momentul diagnosticării sau cu tumori voluminoase (cel puțin o leziune cu diametrul cel mai lung de ≥ 7 cm) înaintea inițierii tratamentului pot fi expuși riscului de RET. În cadrul studiului MCL-002, SLT a fost raportat la un pacient din fiecare dintre cele două grupe de tratament. În cadrul studiului de susținere MCL-001, aproximativ 10% dintre subiecți au manifestat RET; toate cazurile raportate au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate și toate au fost evaluate ca legate de tratament. Majoritatea evenimentelor s-au produs în ciclul 1. Nu au existat raportări de SLT în cadrul studiului MCL-001 (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiului NHL-007, RET a fost raportată la 19/146 (13,0%) pacienți din grupul cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu 1/148 (0,7%) pacienți din grupul placebo/rituximab. Majoritatea RET (18 din 19) raportate în grupul cu lenalidomidă/rituximab au apărut în timpul primelor două cicluri de tratament. Un pacient cu LF din grupul lenalidomidă/rituximab a prezentat un eveniment de RET de gradul 3 comparativ cu niciun pacient în grupul cu placebo/rituximab. În cadrul

studiului NHL-008, 7/177 (4,0%) din pacienții cu LF au manifestat RET; (3 raportări au avut o severitate de gradul 1 și 4 raportări au avut o severitate de gradul 2); în timp ce o raportare a fost considerată gravă. În cadrul studiului NHL-007, SLT a apărut la 2 pacienți cu LF (1,4%) din grupul cu lenalidomidă/rituximab și la niciun pacient cu LF din grupul cu placebo/rituximab; niciun pacient nu a avut un eveniment de gradul 3 sau 4. În cadrul studiului NHL-008, SLT a apărut la 1 pacient cu LF (0,6%). Acest eveniment unic a fost identificat ca reacție adverse gravă, de gradul 3. Pentru studiul NHL-007, niciun pacient nu a trebuit să înceteze tratamentul cu lenalidomidă/rituximab din cauza RET sau SLT.

Tulburări gastro-intestinale

S-au raportat cazuri de perforații gastro-intestinale în timpul tratamentului cu lenalidomidă. Perforațiile gastro-intestinale pot determina complicații septice și pot fi asociate cu deces.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență specifică în tratamentul supradozajului cu lenalidomidă la pacienți, cu toate că, în studiile clinice efectuate pentru stabilirea regimului de dozaj, unii pacienți au fost expuși la doze de până la 150 mg, iar în cadrul studiilor cu doză unică, unii pacienți au fost expuși la până la 400 mg. În aceste studii, toxicitatea care a determinat limitarea dozei a fost, în principal, de tip hematologic. În caz de supradozaj, se recomandă instituirea terapiei de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX04.

Mecanism de acțiune

Lenalidomida se leagă direct de cereblon, o componentă a complexului enzimatic cullin RING E3 ubiquitin-ligază, care include proteina 1 de reparare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) deteriorat (DDB1), proteina cullin 4 (CUL4) și reglatorul proteinelor cullin 1 (Roc1). În celulele hematopoietice, legarea lenalidomidei de cereblon recrutează proteinele de substrat Aiolos și Ikaros, factori de transcripție limfoidă, ducând la ubiquitinația și degradarea ulterioară a acestora, care determină efecte citotoxice și imunomodulatoare directe.

Lenalidomida inhibă, în mod specific, proliferarea și amplifică apoptoza anumitor celule tumorale hematopoietice (inclusiv plasmocitele tumorale ale MM, celulele tumorale din limfomul folicular și cele care prezintă deleții la nivelul cromozomului 5), amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor NK (*Natural Killer*) și crește numărul celulelor NK, T și NKT. În SMD Del (5q), lenalidomida a demonstrat o inhibiție selectivă a clonei anormale prin creșterea apoptozei celulelor Del (5q).

Tratamentul combinat cu lenalidomidă și rituximab crește citotoxicitatea anticorp-dependentă mediată celular (CADMC) și apoptoza directă a celulelor tumorale din limfomul folicular.

Mecanismul de acțiune al lenalidomidei include, de asemenea, alte activități, cum sunt proprietăți antiangiogenice și proeritropoietice. Lenalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale și a formării microvascularizației, crește producția de hemoglobină fetală de către celulele stem hematopoietice CD34+ și inhibă producerea citokinelor pro-inflamatorii

(cum sunt TNF- α și IL-6) de către monocite.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei a fost evaluată în șase studii de fază 3 privind mielomul multiplu nou diagnosticat, două studii de fază 3 privind mielomul multiplu refractar recurent, un studiu de fază 3 și un studiu de fază 2 privind sindroamele mielodisplazice și un studiu de fază 2 privind limfomul cu celule de manta și un studiu de fază 3 și un studiu de fază 3b privind iNHL, conform descrierii de mai jos.

Mielom multiplu nou diagnosticat

- Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși TACS

Siguranța și eficacitatea terapiei de întreținere cu lenalidomidă a fost evaluată în cadrul a două studii de fază 3 multicentrice, randomizate, în regim dublu orb cu 2 brațe, cu grupuri paralele și controlate cu placebo: CALGB 100104 și IFM 2005-02.

CALGB 100104

Au fost eligibili pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 70 de ani, cu MM activ care necesită tratament și fără progresie anterioară după tratamentul inițial.

În decurs de 90-100 zile după TACS, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra terapie de întreținere cu lenalidomidă sau placebo. Doza de întreținere a fost de 10 mg, o dată pe zi, în zilele 1-28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile (crescută până la 15 mg o dată pe zi după 3 luni de absență a unei toxicități de limitare a dozei) și tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Criteriul principal final de eficacitate în studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), definită de la randomizare până la data progresiei sau deces, oricare a survenit prima; studiul nu a fost efectuat pentru criteriul final de supraviețuire globală. Au fost randomizați în total 460 pacienți: 231 pacienți la Lenalidomidă și 229 pacienți la placebo. Caracteristicile demografice și de boală au fost echilibrate în ambele brațe.

Studiul a fost desecretizat la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză intermediară preprogramată SFPB. După desecretizare, pacienții din brațul placebo au fost lăsați să treacă în celălalt braț pentru a primi lenalidomidă până la progresia bolii.

Rezultatele unei analize privind SFPB la desecretizarea studiului, după o analiză intermediară preplanificată, utilizând ca dată a întreruperii datelor 17 decembrie 2009 (perioadă de monitorizare de 15,5 luni) au demonstrat o reducere cu 62% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea lenalidomidei (HR = 0,38; ÎI 95% 0,27, 0,54; p <0,001). SFPB mediană generală a fost de 33,9 luni (ÎI 95% NE, NE în brațul cu tratament cu lenalidomidă, față de 19,0 luni (ÎI 95% 16,2, 25,6) în brațul cu tratament placebo.

Beneficiul SFPB a fost observat atât în subgrupul de pacienți cu RC, cât și în subgrupul de pacienți care nu au atins un RC.

Rezultatele studiului, folosind ca dată finală a datelor 1 februarie 2016, sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7: Sinteza datelor generale de eficacitate

	Lenalidomidă (N = 231)	Placebo (N = 229)
SFPB conform evaluării investigatorului		
Timpul SFPB median ^a , în luni (ÎÎ 95%) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
RR [ÎÎ 95% CI] ^c ; valoarea p ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
SFPB2^e		
Timpul SFPB2 median ^a , în luni (ÎÎ 95%) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
RR [ÎÎ 95%] ^c ; valoarea p ^d	0.61 (0.48, 0.78); <0.001	

	Lenalidomidă (N = 231)	Placebo (N = 229)
Rata supraviețuirii generale		
Timpul SG median ^a , în luni (ÎÎ 95%) ^b	111,0 (101,8, NE)	84.2 (71,0, 102,7)
Rata supraviețuirii la 8 ani, % (ES)	60,9 (3,78)	44.6 (3.98)
RR [ÎÎ 95%] ^c ; valoarea p ^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	
Monitorizare		
Mediană ^f (min, max), în luni: toți pacienții supraviețuitori	81,9 (0,0, 119,8)	81.0 (4,1, 119,5)

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; max = maxim; min = minim; NE = care nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; SFPB = supraviețuirea fără progresia bolii;

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b 95% ÎI al mediane.

^c Pe baza modelului de risc proporțional Cox, de comparație a funcțiilor de risc asociate cu grupurile de tratament indicate.

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor pe curba Kaplan-Meier între grupurile de tratament indicate.

^e Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2). Lenalidomida primită de subiecți din brațul tratat cu placebo care au trecut înainte de PB la desecretizarea studiului nu a fost considerată ca terapie de a doua linie.

^f Monitorizarea mediană post-TSCA pentru toți subiecții supraviețuitori.

Data finală a datelor: 17 dec 2009 și 01 feb 2016

IFM 2005-02

Au fost eligibili pacienții cu vârsta < 65 ani la momentul diagnosticării, care au fost supuși TSCA și au obținut cel puțin un răspuns la boală stabilă în momentul recuperării hematologice. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra terapie de întreținere cu lenalidomidă sau placebo (10 mg, o dată pe zi, în zilele 1-28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile (crescută până la 15 mg o dată pe zi după 3 luni de absență a unei toxicități de limitare a dozei) după 2 cure de consolidare cu lenalidomidă (25 mg/zi, în zilele 1-21 ale unui ciclu de 28 zile). Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Criteriul principal final a fost SFPB, definită de la randomizare până la data progresiei sau deces, oricare a survenit prima; studiul nu a fost efectuat pentru criteriul final de supraviețuire globală. Au fost randomizați în total 614 pacienți: 307 pacienți cu lenalidomidă și 307 pacienți cu placebo.

Studiul a fost desecretizat la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză intermediară a preprogramată SFPB. După desecretizare, pacienții din brațul placebo au fost lăsați să treacă în celălalt braț pentru a primi lenalidomidă până la progresia bolii. Brațul cu lenalidomidă a fost întrerupt, ca măsură de siguranță proactivă, după observarea unui dezechilibru al TMPS (vezi pct. 4.4).

Rezultatele unei analize privind SFPB la desecretizarea studiului, după o analiză intermediară preprogramată a SFPB, utilizând ca dată a întreruperii datelor 7 iulie 2010 (31,4 luni monitorizare) au arătat o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces de 48% pentru lenalidomidă (RR = 0,52; ÎI 95% 0,41, 0,66; p < 0,001). SFPB mediană globală a fost de 40,1 luni (ÎI 95% 35,7, 42,4) în brațul cu tratament cu lenalidomidă, față de 22,8 luni (ÎI 95% 20,7, 27,4) în brațul cu tratament cu placebo.

Beneficiul SFPB a fost observat atât în subgrupul de pacienți cu RC, cât și în subgrupul de pacienți care nu au atins un RC.

Rezultatele unei analize actualizate privind SFPB, utilizând ca dată a întreruperii datelor 1 februarie 2016 (96,7 luni monitorizare) continuă să arate un avantaj al SFPB: RR = 0,57 (ÎI 95% 0,47, 0,68; p < 0,001). SFPB mediană globală a fost de 44,4 luni (39,6, 52,0) în brațul cu tratament cu lenalidomidă, față de 23,8 luni (ÎI 95% 21,2, 27,3) în brațul cu tratament cu placebo. În ceea ce privește SFPB2, RR observat a fost de 0,80 (ÎI 95% 0,66, 0,98; p = 0,026) pentru lenalidomidă, față de placebo. SFPB2 mediană globală a fost de 69,9 luni (ÎI 95% 58,1, 80,0) în brațul cu tratament cu lenalidomidă, față de 58,4 luni (ÎI 95% 51,1, 65,0) în brațul cu tratament cu placebo. În ceea ce privește SG, RR observat a fost 0,90 (ÎI 95% 0,72, 1,13; p = 0,355) pentru lenalidomidă, față de placebo. Timpul de supraviețuire median global a fost de 105,9 luni (ÎI 95% 88,8, NE) în brațul de tratament cu lenalidomidă, față de 88,1 luni (ÎI 95% 80,7, 108,4) în brațul de tratament cu placebo.

Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă la pacienții care nu sunt eligibili pentru un

transplant de celule stem

Studiul SWOG S0777 a evaluat adăugarea de bortezomib la tratamentul de fond cu lenalidomidă și dexametazonă, administrat ca tratament inițial, urmat de continuarea administrării Rd până la progresia bolii, la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior care fie sunt ineligibili pentru transplant, fie sunt eligibili pentru transplant, dar nu intenționează să efectueze un transplant imediat.

Pacienților din grupul de tratament cu lenalidomidă, bortezomib și dexametazonă (RVd) li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-14, bortezomib pe cale intravenoasă 1,3 mg/m² în zilele 1, 4, 8 și 11 și dexametazonă 20 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale ciclurilor repetate de 21 zile, timp de până la opt cicluri de 21 zile (24 săptămâni). Pacienților din grupul de tratament cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-21 și dexametazonă 40 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetate de 28 zile, timp de până la șase cicluri de 28 de zile (24 săptămâni). Pacienții din ambele grupe de tratament au continuat administrarea Rd: lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-21 și dexametazonă 40 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetate de 28 zile. Tratamentul a trebuit continuat până la progresia bolii.

Criteriul principal final de eficacitate din cadrul studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB). În studiu au fost înrolați în total 523 pacienți, cu 263 pacienți randomizați la tratamentul cu RVd și 260 pacienți randomizați la tratamentul cu Rd. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale pacienților legate de boală au fost bine echilibrate între grupele de tratament.

Rezultatele privind SFPB, conform evaluării de către IRAC, la momentul analizei primare, folosind ca dată finală a datelor 05 noiembrie 2015 (50,6 luni de monitorizare), au evidențiat o reducere cu 24% a riscului de progresie a bolii sau deces, în favoarea RVd (RR = 0,76; ÎI 95% 0,61, 0,94; p = 0,010). SFPB generală mediană a fost de 42,5 luni (ÎI 95% 34,0, 54,8) în grupul de tratament cu RVd față de 29,9 luni (ÎI 95% 25,6, 38,2) în grupul de tratament cu Rd. Beneficiul a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplantul de celule stem.

Rezultatele pentru studiu, folosind ca dată finală a datelor 01 decembrie 2016, unde perioada mediană de urmărire pentru toți pacienții supraviețuitori a fost de 69,0 luni, sunt prezentate în Tabelul 8. Beneficiul în favoarea RVd a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplantul de celule stem.

Tabelul 8. Rezumatul datelor generale privind eficacitatea

	Tratament inițial	
	RVd (cicluri de 3 săptămâni × 8) (N = 263)	Rd (cicluri de 4 săptămâni × 6) (N = 260)
SFPB evaluată de IRAC (luni)		
Timpul SFPB median ^a , în luni (ÎÎ 95%) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
RR [ÎÎ 95%] ^c ; valoarea p ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Rata supraviețuirii generale (luni)		
Timpul SG median ^a , în luni (ÎÎ 95%) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4; 90,8)
RR [ÎÎ 95%] ^c ; valoarea p ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Răspuns – n (%)		
Răspuns global: RC, RPFB sau RP	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ RPFB	153 (58,2)	83 (31,9)
Monitorizare (luni)		
Mediană ^e (min, max): toți pacienții	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; max = maxim; min = minim; NE = Nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; SFPB = supraviețuirea fără progresia bolii.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b ÎI 95% bilateral privind timpul median.

^c Pe baza modelului Cox de risc proporțional nestratificat, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament (RVd:Rd).

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat.

^e Urmărirea mediană a fost calculată de la data randomizării.

Rezultatele actualizate privind SG, folosind ca dată finală a datelor 01 mai 2018 (perioadă mediană de urmărire de 84,2 luni pentru subiecții supraviețuitori) evidențiază în continuare un avantaj al RVd privind SG: RR = 0,73 (ÎI 95%: 0,57, 0,94; p = 0,014). Proporția subiecților aflați în viață după 7 ani a fost de 54,7% în grupul de tratament cu RVd față de 44,7% în grupul de tratament cu Rd.

- Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă la pacienții care nu sunt eligibili pentru un transplant de celule stem

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu trei grupuri de tratament (MM-020) la pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani sau mai mare sau, în cazul celor cu vârste mai mici de 65 ani, care nu erau candidați pentru un transplant de celule stem pe motivul refuzului de a se supune unui transplant de celule stem sau indisponibilității transplantului de celule stem pentru pacient din cauza costului sau din altă cauză. Studiul (MM-020) a comparat tratamentul combinat cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) administrat pe parcursul a 2 perioade de timp diferite (adică, până la progresia bolii [grupul Rd] sau pentru maxim optsprezece cicluri de 28 zile [72 săptămâni, grupul Rd18]) cu tratamentul combinat cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT) pentru maxim douăsprezece cicluri de 42 zile (72 săptămâni). Pacienții au fost randomizați (1:1:1) în unul din cele 3 grupuri de tratament. Pacienții au fost stratificați la randomizare în funcție de vârstă (≤ 75 față de > 75 ani), stadiu (stadiile ISS I și II față de stadiul III) și țară.

Pacienților din grupurile Rd și Rd18 li s-a administrat lenalidomidă 25 mg o dată pe zi în zilele 1 - 21 ale ciclurilor de 28 zile, în conformitate cu protocolul pentru grupul respectiv. Dexametazona 40 mg a fost administrată într-un regim de o doză pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Doza inițială și schema de administrare pentru Rd și Rd18 au fost ajustate în funcție de vârstă și de funcția renală (vezi pct. 4.2). Pacienților > 75 ani li s-a administrat o doză de dexametazonă de 20 mg o dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Tuturor pacienților li s-a administrat tratament anticoagulant profilactic (heparină cu masă moleculară mică, warfarină, heparină, aspirină în doză mică) pe parcursul studiului.

Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea din cadrul studiului a fost reprezentat de durata supraviețuirii fără progresia bolii (SFPB). În studiu au fost înrolați în total 1623 pacienți, cu 535 pacienți randomizați în grupul Rd, 541 pacienți randomizați în grupul Rd18 și 547 pacienți randomizați în grupul MPT. Datele demografice și caracteristicile referitoare la afecțiunea studiată la momentul inițial ale pacienților au fost bine echilibrate în toate cele 3 grupuri. În general, subiecții de studiu au avut o boală de stadiu avansat: din populația totală de studiu, 41% au avut stadiul ISS III, 9% au avut insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [Clcr] < 30 ml/minut). Vârsta mediană a fost de 73 ani în cele 3 brațe.

În cadrul unei analize actualizate a SFPB, SFPB2 și SG, folosind ca dată finală a datelor 3 martie 2014, unde timpul median de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 45,5 luni; rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9. Sinteza datelor generale de eficacitate

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SFPB conform evaluării investigatorului (luni)			
Timpul SFPB median ^a , în luni (95% ÎI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
Risc relativ [95% ÎI] ^c ; valoarea p ^d			
Rd comparativ cu MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd comparativ cu Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 comparativ cu MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
SFPB2^e (luni)			
Timpul SFPB2 median ^a , în luni (95% ÎI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Risc relativ [95% Î] ^c ; valoarea p ^d			
Rd comparativ cu MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd comparativ cu Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 comparativ cu MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Rata supraviețuirii generale (luni)			
Timpul SG median ^a , în luni (95% Î) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
Risc relativ [95% Î] ^c ; valoarea p ^d			
Rd comparativ cu MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd comparativ cu Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 comparativ cu MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Urmărire (luni)			
Mediană ^f (min, max): toți pacienții	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Răspunsul mielomului^g n (%)			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPFB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Răspuns general: RC, RPFB sau RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Durata răspunsului (luni)^h			
Mediană ^a (95% Î) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

TAM = tratament antimiellom; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; d = dexametazonă în doză mică; IMWG = International Myeloma Working Group (Grupul de Lucru Internațional privind Mieloamele); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comisia Independentă de Adjudecare a Răspunsului); M = melfalan; max = maxim; min = minim; NE = care nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; P = prednison; SFPB = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; Rd = Rd administrat până la documentarea progresiei bolii; Rd18 = Rd administrat pentru ≤ 18 cicluri; ES = eroarea standard; T = talidomidă; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b 95% Î al mediane.

^c Pe baza modelului de risc proporțional Cox, de comparație a funcțiilor de risc asociate cu grupurile de tratament indicate.

^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor pe curba Kaplan-Meier între grupurile de tratament indicate.

^e Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2)

^f Mediana este indicatorul statistic al analizei univariabile, fără ajustare pentru datele necunoscute.

^g Cea mai bună evaluare a răspunsului adjudecat în faza de tratament a studiului (pentru definițiile fiecărei categorii de răspuns, data finală a datelor = 24 mai 2013).

^h Data finală a datelor = 24 mai 2013.

Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de terapie de întreținere la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3 multicentric, randomizat, dublu-orb, cu 3 grupuri de tratament (MM-015), efectuat la pacienți cu vârsta 65 de ani sau mai mare și valori ale creatininei serice < 2,5 mg/dl. Studiul a comparat tratamentul cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison (MPR), cu sau fără terapie de întreținere cu lenalidomidă până la progresia bolii, cu tratamentul cu melfalan și prednison, timp de maxim 9 cicluri. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în unul din cele 3 grupuri de tratament. Pacienții au fost stratificați la randomizare după vârstă (≤ 75 comparativ cu > 75 ani) și stadiu (stadiile ISS I și II comparativ cu stadiul III).

Acest studiu a investigat utilizarea tratamentului combinat cu MPR (melfalan 0,18 mg/kg pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile; prednison 2 mg/kg pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile; și lenalidomidă 10 mg/zi pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile) pentru tratamentul de inducție, pentru până la 9 cicluri. Pacienții care au finalizat 9 cicluri sau care nu au putut finaliza 9 cicluri din cauza intoleranței au continuat cu terapie de întreținere începând cu o doză de 10 mg lenalidomidă, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea din cadrul studiului a fost reprezentat de durata supraviețuirii fără progresia bolii (SFPB). În total au fost înrolați în studiu 459 pacienți, cu 152 pacienți randomizați în grupul MPR+R, 153 pacienți randomizați în grupul MPR+p și

154 pacienți randomizați în grupul MPp+p. Datele demografice și caracteristicile referitoare la afecțiunea studiată la momentul inițial ale pacienților au fost bine echilibrate în toate cele 3 grupuri; în mod notabil, aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în fiecare grup au avut următoarele caracteristici: stadiu ISS III și clearance-ul creatininei < 60 ml/minut. Vârsta mediană a fost de 71 ani în grupurile MPR+R și MPR+p și de 72 ani în grupul MPp+p.

În cadrul unei analize a SFPB, SFPB2, SG utilizând ca dată finală a datelor aprilie 2013, unde timpul median de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 62,4 luni; rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Sinteza datelor generale de eficacitate

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
SFPB conform evaluării investigatorului (luni)			
Timpul SFPB median ^a , în luni (95% ÎÎ)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
Risc relativ [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R comparativ cu MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R comparativ cu MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p comparativ cu MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
SFPB2 (luni)			
Timpul SFPB2 median ^a , în luni (95% ÎÎ)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
Risc relativ [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R comparativ cu MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R comparativ cu MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p comparativ cu MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Rata supraviețuirii generale (luni)			
Timpul SG median ^a , în luni (95% ÎÎ)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
Risc relativ [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R comparativ cu MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R comparativ cu MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p comparativ cu MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Urmărire (luni)			
Mediană (min, max): toți pacienții	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Răspunsul mielomului, conform evaluării investigatorului – n (%)			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RPFB	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stare stabilă a bolii (SSB)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Răspuns neevaluabil	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Durata răspunsului (RC+RP), conform evaluării investigatorului – (luni)			
Mediană ^a (95% ÎÎ) ^b	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

ÎÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; M = melfalan; NE = care nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; p = placebo; P = prednison;

PB = progresia bolii; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; SB = stabilizarea bolii; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b SFPB2 (un criteriu de evaluare exploratorie) a fost definită pentru toți pacienții (ITT) ca timpul de la randomizare până la începerea tratamentului antimielom (TAM) de a 3-a linie sau până la deces, pentru toți pacienții randomizați

Studii de susținere privind mielomul multiplu nou diagnosticat

Un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 (ECOG E4A03) a fost desfășurat la 445 pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat; 222 pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică și 223 au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard. Pacienților randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 - 21

ale fiecărui ciclu de 28 zile plus dexametazonă 40 mg/zi în zilele 1 - 4, 9 - 12 și 17 - 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pe perioada primelor patru cicluri. Pacienților randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile plus dexametazonă în doză mică: 40 mg/zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. În cadrul grupului de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică, 20 pacienți (9,1%) au înregistrat cel puțin o întrerupere a dozei, comparativ cu 65 pacienți (29,3%) în cadrul grupului de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard.

În cadrul unei analize post-hoc, s-a observat o mortalitate mai mică în cadrul grupului de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică, de 6,8% (15/220), comparativ cu grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard, respectiv 19,3% (43/223), la populația de pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat, cu o perioadă de urmărire mediană de 72,3 săptămâni.

Cu toate acestea, în cazul unei perioade de urmărire mai lungi, diferența în favoarea tratamentului cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică privind rata supraviețuirii generale tinde să scadă.

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate în două studii clinice de fază 3, multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (MM-009 și MM-010). Aceste studii au comparat tratamentul cu asocierea lenalidomidă/dexametazonă, față de dexametazona administrată în monoterapie, la pacienții cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat deja tratament anterior. Dintre cei 353 pacienți incluși în studiile MM-009 și MM-010, cărora li s-au administrat lenalidomidă/dexametazonă, 45,6% au avut vârsta de 65 ani sau peste. Dintre cei 704 pacienți evaluați în studiile MM-009 și MM-010, 44,6% au avut vârsta de 65 ani sau peste.

În ambele studii, pacienților din grupul lenalidomidă/dexametazonă (len/dex) li s-au administrat 25 mg lenalidomidă, pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 - 21, și o capsulă similară de placebo, o dată pe zi, în zilele 22 - 28 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienților din grupul placebo/dexametazonă (placebo/dex) li s-a administrat o capsulă de placebo în zilele 1 - 28 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienților din ambele grupuri de tratament li s-au administrat 40 mg dexametazonă, pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 - 4, 9 - 12 și 17 - 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, în decursul primelor 4 cicluri de tratament. Doza de dexametazonă a fost redusă la 40 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 - 4 ale fiecărui ciclu de 28 zile, după primele 4 cicluri de tratament. În ambele studii, tratamentul a fost continuat până la progresia bolii. În ambele studii, a fost permisă ajustarea dozelor în funcție de datele clinice și de laborator.

În ambele studii, criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de intervalul de timp până la progresia bolii (ITPPB). În total, în studiul MM-009 au fost evaluați 353 pacienți, dintre care 177 din grupul len/dex și 176 din grupul placebo/dex; în studiul MM-010 au fost evaluați 351 pacienți, dintre care 176 din grupul len/dex și 175 din grupul placebo/dex.

În ambele studii, la momentul inițial, caracteristicile demografice și cele referitoare la afecțiunea studiată au fost comparabile între grupul len/dex și grupul placebo/dex. Ambele grupuri de pacienți au prezentat o vârstă mediană de 63 ani; distribuția pe sexe în cele două grupuri a fost comparabilă. Indicele de performanță ECOG (*European Cooperative Oncology Group*), precum și numărul și tipul tratamentelor anterioare au fost comparabile între cele două grupuri.

Analizele interimare pre-planificate ale ambelor studii au evidențiat că tratamentul cu len/dex a fost superior, în mod semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0,00001$), comparativ cu dexametazona în monoterapie, în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea, ITPPB (durată mediană de urmărire de 98,0 săptămâni). În ambele studii, ratele de răspuns complet și răspuns global observate pentru grupul len/dex au fost de asemenea semnificativ mai mari, comparativ cu grupul placebo/dex. Rezultatele acestor analize au condus ulterior la revelarea datelor privind medicația în ambele studii, pentru a permite pacienților din grupul placebo/dex accesul la tratamentul cu asocierea len/dex.

A fost efectuată o analiză extinsă de eficacitate, având o durată mediană de urmărire de 130,7 săptămâni. În Tabelul 11 sunt prezentate rezultatele studiilor MM-009 și MM-010, cuprinse în cadrul analizelor de urmărire cu privire la eficacitate.

În această analiză extinsă globală de urmărire, ITPPB median a fost de 60,1 săptămâni (ÎÎ 95%: 44,3; 73,1) la pacienții tratați cu len/dex (N = 353), comparativ cu 20,1 săptămâni (ÎÎ 95%: 17,7; 20,3) la pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex (N = 351). Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 48,1 săptămâni (ÎÎ 95%: 36,4; 62,1) pentru pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 20,0 săptămâni (ÎÎ 95%: 16,1; 20,1) pentru pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Durata mediană a tratamentului a fost de 44,0 săptămâni (min: 0,1, max: 254,9) pentru len/dex și 23,1 săptămâni (min: 0,3, max: 238,1) pentru placebo/dex. În ambele studii, ratele de răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) și răspuns global (RC+RP) în grupul tratat cu len/dex rămân semnificativ mai mari, comparativ cu grupul la care s-au administrat placebo/dex. Supraviețuirea mediană globală în cadrul analizei extinse de urmărire asupra studiilor grupate este de 164,3 săptămâni (ÎÎ 95%: 145,1; 192,6) la pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 136,4 săptămâni (ÎÎ 95%: 113,1; 161,7) la pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Cu toate că la 170 dintre cei 351 pacienți randomizați să facă parte din grupul placebo/dex s-a administrat lenalidomidă după progresia bolii sau după revelarea datelor privind tratamentul, analiza globală a ratei globale de supraviețuire a evidențiat un beneficiu în ceea ce privește timpul de supraviețuire, semnificativ din punct de vedere statistic, pentru grupul len/dex, comparativ cu grupul placebo/dex (RR = 0,833, ÎÎ 95% = [0,687; 1.009], p = 0,045).

Tabelul 11. Sinteza rezultatelor analizelor privind eficacitatea începând cu data de referință pentru studiile grupate extinse, de urmărire, MM-009 și MM-010 (datele de referință au fost 23 iulie 2008 respectiv, 2 martie 2008)

Criteriu final de evaluare	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Intervalul de timp până la producerea evenimentului			RR [ÎÎ 95%], valoarea p^a
Intervalul de timp până la progresia bolii Valoare mediană [ÎÎ 95%], săptămâni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Timpul de supraviețuire în absența progresiei bolii Valoare mediană [ÎÎ 95%], săptămâni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Valoare mediană a supraviețuirii globale [ÎÎ 95%], săptămâni Rata de supraviețuire globală după 1 an	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Rata de răspuns			Beneficiu relativ [ÎÎ 95%], valoarea p^b
Răspuns global [n, %] Răspuns complet [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. Test log rank bilateral care compară curbele de supraviețuire între grupurile de tratament.

b. Test hi-pătrat bilateral, corectat în funcție de continuitate.

Sindroame mielodisplazice

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate în două studii clinice principale, efectuate la pacienți cu anemie dependentă de transfuzie, datorată sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1, asociate cu o anomalie citogenetică de tip deleție 5q, cu sau fără anomalii citogenetice suplimentare: un studiu de Fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu 3 grupe de tratament cu două doze de lenalidomidă administrată pe cale orală (10 mg și 5 mg) comparativ cu placebo (MDS-004); și un studiu de Fază 2, multicentric, cu un singur grup de tratament, deschis, de tratament cu lenalidomidă (10 mg) (MDS-003).

Rezultatele prezentate mai jos se referă la populația cu intenție de tratament studiată în MDS-003 și MDS-004, rezultatele pentru sub-populația cu anomalie Del (5q) izolată fiind de asemenea prezentate separat.

În studiul MDS-004, în care 205 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra lenalidomidă 10 mg, 5 mg sau placebo, analiza privind eficacitatea primară a constat în compararea frecvențelor de răspuns privind independența față de transfuzie în grupe de tratamente cu lenalidomidă 10 mg și 5 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (faza dublu-orb 16 - 52 săptămâni și faza în regim deschis până la un număr total de 156 săptămâni). Pacienții care nu au prezentat cel puțin un răspuns eritroid minor după 16 săptămâni au întrerupt tratamentul. Pacienții care au prezentat cel puțin un răspuns eritroid minor au putut continua tratamentul până la apariția recurenței eritroide, progresia bolii sau forme de toxicitate inacceptabile. Pacienții cărora li s-a administrat inițial placebo sau lenalidomidă 5 mg și care nu au obținut cel puțin un răspuns eritroid minor după 16 săptămâni de tratament au putut trece de la placebo la lenalidomidă 5 mg sau au putut continua tratamentul cu lenalidomidă în doză mai mare (5 mg până la 10 mg).

În cadrul studiului MDS-003, în care la 148 pacienți s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg, analiza de eficacitate primară a constat într-o evaluare a eficacității tratamentelor cu lenalidomidă în ceea ce privește obținerea ameliorării hematopoietice la subiecți cu sindroame mielodisplazice cu risc scăzut și intermediar-1.

Tabelul 12. Sumarul rezultatelor privind eficacitatea – studiile MDS-004 (faza dublu-orb) și MDS-003, populația cu intenție de tratament

Criteriul final	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Independența față de transfuzie (≥ 182 zile) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Independența față de transfuzie (≥ 56 zile) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Timpul median până la independența față de transfuzie (săptămâni)	4,6	4,1	0,3	4,1
Durata mediană a independenței față de transfuzii (săptămâni)	NA [∞]	NA	NA	114,4
Creșterea mediană a valorii hemoglobinei Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Subiecți tratați cu lenalidomidă 10 mg timp de 21 zile din cicluri de 28 zile

^{††} Subiecți tratați cu lenalidomidă 5 mg timp de 28 zile din ciclurile de 28 zile

* Majoritatea pacienților cărora li s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul dublu-orb din cauza lipsei eficacității după 16 săptămâni de tratament, înainte de a intra în faza în regim deschis

[#] Asociat cu o creștere a valorilor Hgb ≥ 1 g/dl

[∞] Neatinsă (valoarea mediană nu a fost atinsă)

În studiul MDS-004, un procent semnificativ mai mare de pacienți cu sindroame mielodisplazice a atins criteriul final primar de independență față de transfuzie (> 182 zile) în cazul administrării de lenalidomidă 10 mg comparativ cu placebo (55,1% față de 6,0%). Dintre cei 47 pacienți cu anomalie citogenetică izolată Del (5q) și cărora li s-a administrat lenalidomidă 10 mg, 27 pacienți (57,4%) au obținut independența față de transfuzia cu eritrocite.

Valoarea mediană a timpului până la independența față de transfuzie în grupul de tratament cu lenalidomidă 10 mg a fost de 4,6 săptămâni. Durata mediană a independenței față de transfuzie nu a fost atinsă în niciuna din grupele de tratament, dar ar trebui să depășească 2 ani pentru subiecții cărora li s-a administrat lenalidomidă. Creșterea mediană a valorii hemoglobinei (Hgb) față de momentul inițial în grupul de tratament cu 10 mg a fost de 6,4 g/dl.

Criteriile finale suplimentare ale studiului au inclus răspunsul citogenetic (în grupul de tratament cu 10 mg răspunsurile citogenetice majore și minore au fost observate la 30,0% și, respectiv, 24,0% dintre subiecți), evaluarea calității vieții legate de starea de sănătate (*Health Related Quality of Life (HRQoL)*) și evoluția până la leucemia mieloidă acută. Rezultatele privind răspunsul citogenetic și HRQoL au fost compatibile cu datele criteriului final principal și au fost în favoarea tratamentului cu lenalidomidă comparativ cu placebo.

În studiul MDS-003, un procent crescut de pacienți cu sindroame mielodisplazice a obținut independența față de transfuzie (> 182 zile) în cursul tratamentului cu lenalidomidă 10 mg (58,1%). Valoarea mediană a timpului până la independența față de transfuzie a fost de 4,1 săptămâni. Durata mediană a independenței față de transfuzii a fost de 114,4 săptămâni. Creșterea mediană a valorii hemoglobinei (Hgb) a fost de 5,6 g/dl. Răspunsurile citogenetice majore și minore au fost observate la 40,9% și, respectiv, 30,7% dintre subiecți.

Un procent mare de subiecți înrolați în studiile MDS-003 (72,9%) și MDS-004 (52,7%) au primit anterior medicamente care stimulează eritropoeza.

Limfom cu celule de manta

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate la pacienți cu limfom cu celule de manta în cadrul unui studiu de fază 2, multicentric, ranomizat, în regim deschis, comparativ cu un agent unic ales de investigator la pacienții care au fost refractari la ultima schemă terapeutică sau au manifestat recidivă de una până la trei ori (studiul MCL-002).

Au fost înrolați pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani, cu limfom cu celule de manta dovedit histologic și boală măsurabilă prin TC. Pacienților li s-a solicitat să fi primit tratament anterior adecvat cu cel puțin o schemă chimioterapică combinată. De asemenea, era necesar ca pacienții să nu fie eligibili pentru chimioterapie intensivă și/sau transplant la momentul includerii în studiu. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 în grupul cu lenalidomidă sau grupul de control. Tratamentul ales de investigator a fost selectat înainte de randomizare și a constat dintr-o monoterapie cu clorambucil, citarabină, rituximab, fludarabină sau gemcitabină.

Lenalidomida a fost administrată pe cale orală, 25 mg o dată pe zi în primele 21 de zile (Z1 până la Z21) ale ciclurilor repetitive de 28 zile până la progresia bolii sau la atingerea toxicității inacceptabile. Pacienților cu insuficiență renală moderată li s-a administrat o doză inițială de lenalidomidă de 10 mg pe zi, conform aceluiași program.

Datele demografice la intrarea în studiu au fost comparabile între grupul cu lenalidomidă și grupul de control. Ambele populații de pacienți au avut o vârstă mediană de 68,5 ani, cu un raport comparabil între bărbați și femei. Statutul de performanță ECOG a fost comparabil între ambele grupe, la fel și numărul de terapii anterioare.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității din studiul MCL-002 a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP).

Rezultatele de eficacitate pentru populația cu intenție de tratament (ITT) au fost evaluate de către Comitetul de revizuire independent (CRI) și sunt prezentate în Tabelul 13 de mai jos.

Tabelul 13. Sumarul rezultatelor privind eficacitatea – studiul MCL-002, populația cu intenție de tratament

	Grupul cu lenalidomidă N = 170	Grupul de control N = 84
SFP		
SFP mediană^a [Î 95%]^b (săptămâni)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR secvențială [Î 95%]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Test log-rank secvențial, valoare p ^e	0,004	
Răspuns^a, n (%)		
Răspuns complet (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)

	Grupul cu lenalidomidă N = 170	Grupul de control N = 84
Răspuns parțial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Boală stabilă (BS) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Boală progresivă (BP)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neefectuat/lipsă	18 (10,6)	5 (6,0)
RRG (RC, RCn, RP), n (%) [Î 95%]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
Valoare p ^e	< 0,001	
RRC (RC, RCn), n (%) [Î 95%]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valoare p ^e	0,043	
Durata de răspuns mediană^a [Î 95%] (săptămâni)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Supraviețuire globală		
RR [Î 95%]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Test log-rank secvențial, valoare p	0,520	

Î = interval de încredere; RRC = rată de răspuns complet; RC = răspuns complet; RCn = răspuns complet neconfirmat; CMD = Comitet de monitorizare a datelor; ITT = intenție de tratament; RR = rată de risc; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Indexul internațional de prognostic în limfomul cu celule de manta; NA = neaplicabil; RRG = rată de răspuns global; BP = boală progresivă; SFP = supraviețuirea fără progresia bolii; RP = răspuns parțial; TCS = transplant de celule stem; BS = boală stabilă; ES = eroare standard.

^a Mediana s-a bazat pe estimarea KM.

^b Intervalul a fost calculat drept Î 95% în raport cu timpul de supraviețuire median.

^c Media și mediana sunt statistici univariate fără ajustare pentru cenzura datelor.

^d Variabilele de stratificare au inclus timpul de la diagnosticare la prima doză (< 3 ani și ≥ 3 ani), timpul de la ultima terapie anti-limfom anterioară la prima doză (< 6 luni și ≥ 6 luni), TCS anterior (da sau nu) și valoarea MIPI la intrarea în studiu (risc scăzut, intermediar și ridicat).

^e Testul secvențial s-a bazat pe o medie ponderată a unei statistici a testului log-rank, utilizând testul log-rank nestratificat pentru creșterea dimensiunii eșantionului și testul log-rank nestratificat al analizei primare. Ponderile s-au bazat pe evenimentele observate la momentul organizării celei de-a treia întruniri a CMD și s-au bazat pe diferența dintre evenimentele observate și cele preconizate la momentul analizei primare. Sunt prezentate RR secvențială asociată și Î 95% corespunzător.

În cadrul studiului MCL-002, la populația cu intenție de tratament a existat o creștere generală evidentă a deceselor în decurs de 20 săptămâni la pacienții din grupul cu lenalidomidă, 22/170 (13%) comparativ cu 6/84 (7%) în grupul de control. La pacienții cu încărcătură tumorală mare, cifrele corespunzătoare au fost de 16/81 (20%) și 2/28 (7%) (vezi pct. 4.4).

Limfom folicular

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei în asociere cu rituximab comparativ cu rituximab plus placebo au fost evaluate la pacienți cu iNHL recidivant/refractor, inclusiv LF, în cadrul unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

În total, 358 pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani și cu LZM confirmat histologic sau cu LF de gradul 1, 2 sau 3a (CD20+ prin citometrie în flux sau analize histochemice) conform evaluării efectuate de investigator sau de medicul specialist anatomopatolog la nivel local, au fost repartizați randomizat în raport de 1:1. Subiecților li se administrase anterior cel puțin un tratament chimioterapic, imunoterapic sau chimioimunoterapic sistemic.

Lenalidomida a fost administrată pe cale orală, 20 mg o dată pe zi în primele 21 zile ale ciclurilor repetitive de 28 zile timp de 12 cicluri sau până la atingerea toxicității inacceptabile. Doza de rituximab a fost de 375 mg/m² în fiecare săptămână în Ciclul 1 (Zilele 1, 8, 15 și 22) și în Ziua 1 din fiecare ciclu de 28 zile din Ciclurile 2 – 5. Toate calculele de dozaj pentru rituximab s-au bazat pe suprafața corporală (SC) a pacientului, utilizându-se greutatea reală a pacientului.

Caracteristicile demografice și cele asociate bolii la momentul inițial au fost similare între cele 2 grupe de tratament.

Obiectivul primar al studiului a constat în compararea eficacității lenalidomidei în asociere cu rituximab față de rituximab plus placebo la subiecți cu LF de gradul 1, 2 sau 3a sau LZM recidivant/refractor. Determinarea eficacității s-a bazat pe SFP drept criteriu final primar, așa cum a

fost evaluat de către CRI utilizându-se criteriile Grupului de lucru internațional 2007 (International Working Group, IWG), dar fără efectuarea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET).

Obiectivele secundare ale studiului au constat în compararea siguranței lenalidomidei în asociere cu rituximab față de rituximab plus placebo. Alte obiective secundare au constat în compararea eficacității rituximabului plus lenalidomidă față de rituximab plus placebo utilizându-se următorii alți parametri de eficacitate:

Rata de răspuns general (RRG), rata RC, rata RC și durata răspunsului (DR) conform IWG 2007 fără PET și SG.

Rezultatele la populația generală, inclusiv pacienții cu LF și LYM, au evidențiat faptul că, la o perioadă de urmărire mediană de 28,3 luni, studiul și-a atins criteriul final primar privind SFP, cu un risc relativ (RR) (interval de încredere [II] de 95%) de 0,45 (0,33; 0,61), valoare $p < 0,0001$. Rezultatele privind eficacitatea la populația cu limfom folicular sunt prezentate în Tabelul 140.

Tabelul 14: Sumarul datelor privind eficacitatea în limfomul folicular - Studiul CC-5013-NHL-007

	LF (N = 295)	
	Lenalidomidă și Rituximab (N = 147)	Placebo și Rituximab (N = 148)
Supraviețuirea fără progresie (SFP) (Reglementări de cenzurare EMA)		
SFP mediană ^a (Î95%) (luni)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
RR [Î95%]	0,40 (0,29, 0,55) ^b	
Valoare p	< 0,0001 ^c	
Răspuns obiectiv ^d (RC +RP), n (%) (CRI, 2007 IWGRC) Î95% ^f	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Răspuns complet ^d n (%) (IRC, 2007 IWGRC) Î95% ^f	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
Durata răspunsului (median) ^d (luni) Î95% ^a	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
Supraviețuire globală ^{d,e} (SG)		
Rata SG la 5 ani n (%) Î 95%	126 (85,9) (78,6, 90,9)	114 (77,0) (68,9, 83,3)
RR [Î 95%]	0,49 (0,28, 0,85) ^b	
Urmărire		
Durata mediană (minimă, maximă) (luni)	67,81 (0,5, 89,3)	65,72 (0,6, 90,9)

^a Mediană estimată din analiza Kaplan-Meier

^b Rata de risc și intervalul de încredere al acestuia au fost estimate pe baza modelului de risc proporțional Cox nestratificat.

^c Valoarea p din testul log-rank.

^d Criteriile finale secundare și exploratorii nu sunt controlate prin prag de semnificație α .

^e Cu o urmărire mediană de 66,14 luni, au fost 19 decese în grupul R² și 38 decese în grupul de control.

^f Intervalul de încredere exact pentru distribuția binomială.

Limfom folicular pentru pacienți refractari la rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Un număr total de 232 subiecți cu vârsta de cel puțin 18 ani și cu LF (de gradul 1, 2, 3a sau LYM) confirmat histologic, conform evaluării efectuate de investigator sau de medicul specialist anatomopatolog la nivel local, a fost înrolat în perioada de tratament inițială cu 12 cicluri de lenalidomidă plus rituximab. Subiecții care au obținut RC/RCn, RP sau BS la sfârșitul perioadei de tratament de inducție au fost randomizați pentru a intra în perioada de tratament de întreținere. Toți subiecții înrolați fuseseră tratați anterior cu cel puțin un tratament anterior pentru limfom. Spre

deosebire de studiul NHL-007, studiul NHL-008 a inclus pacienți care erau refractari la rituximab (niciun răspuns sau recidive în interval de 6 luni cu rituximab sau care erau dublu refractari la rituximab și chimioterapie).

În perioada de tratament de inducție, lenalidomida 20 mg a fost administrată în Zilele 1 – 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile pentru cel mult 12 cicluri sau până la apariția toxicității inacceptabile, sau până la retragerea consimțământului, sau până la progresia bolii. Doza de rituximab a fost de 375 mg/m² în fiecare săptămână în Ciclu 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și în Ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu de 28 zile (Ciclurile 3, 5, 7, 9 și 11) timp de cel mult 12 cicluri de tratament. Toate calculele de dozaj pentru rituximab s-au bazat pe suprafața corporală (SC) și greutatea reală a pacientului.

Datele prezentate sunt bazate pe o analiză intermediară a perioadei de tratament de inducție cu un singur grup. Determinările eficacității sunt bazate pe RRG în funcție de cel mai bun răspuns, drept criteriu final primar, utilizând o modificare a Criteriilor de răspuns ale Grupului de lucru internațional 1999 (International Working Group Response Criteria (IWGRC)). Obiectivul secundar a constat în evaluarea altor parametri de eficacitate, cum este DR.

Tabelul 15: Sumarul datelor privind eficacitatea generală (Perioada de tratament de inducție) - Studiul CC-5013-NHL-008

	Toți subiecții			Subiecții cu LF		
	Total N = 187 ^a	Refractar la rituximab: Da N = 77	Refractar la rituximab: Nu N = 110	Total N = 148	Refractar la rituximab: Da N = 60	Refractar la rituximab: Nu N = 88
RRG, n (%) (RC+RCn+RP)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
RRC, n (%) (RC+RCn)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Numărul de pacienți care au avut un răspuns	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
% de subiecți cu DR ^b ≥ 6 luni (ÎÎ95%) ^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)
% de subiecți cu DR^b ≥ 12 luni (ÎÎ95%) ^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)

ÎÎ = interval de încredere; DR = durata răspunsului; LF = limfom folicular

^aPopulația de analiză primară pentru acest studiu este populația evaluabilă pentru eficacitatea inducției (EEI)

^bDurata răspunsului este definită prin timpul (luni) de la răspunsul inițial (cel puțin un RP) până la progresia documentată a bolii sau la deces, oricare dintre acestea apare primul.

^cDate statistice obținute prin metoda Kaplan-Meier. ÎÎ95% se bazează pe formula Greenwood.

Note: Analiza este efectuată numai pentru subiecții care au obținut cel puțin un RP după data primei doze de terapie de inducție și înaintea oricărui tratament din perioada de întreținere și orice terapie ulterioară pentru limfom în perioada de inducție. Procentul se bazează pe numărul total de pacienți care au avut un răspuns.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu medicament de referință care conține lenalidomidă desfășurate la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru neoplasme maligne cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lenalidomida conține un atom de carbon asimetric și, de aceea, poate exista în formele optic active S(-) și R(+). Lenalidomida este produsă sub forma unui amestec racemic. Lenalidomida are, în general, o solubilitate mai mare în solvenții organici; solubilitatea maximă se obține în soluția tampon de HCl 0,1N.

Absorbție

Lenalidomida este absorbită rapid după administrarea pe cale orală la voluntarii sănătoși, în condiții de repaus alimentar, atingând concentrațiile plasmatice maxime într-un interval de 0,5 - 2 ore de la administrarea dozei. La pacienți, ca și la voluntarii sănătoși, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu creșterea dozei. Administrarea de doze multiple nu determină o acumulare semnificativă a medicamentului. Expunerile plasmatice relative pentru enantiomerii S și R ai lenalidomidei sunt de aproximativ 56% și, respectiv, 44%.

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat la voluntarii sănătoși reduce gradul de absorbție, rezultând o diminuare cu aproximativ 20% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o scădere de 50% a C_{max} plasmatice. Cu toate acestea, în cadrul studiilor principale de înregistrare la pacienți cu mielom multiplu și sindroame mielodisplazice, în cadrul cărora au fost stabilite eficacitatea și siguranța lenalidomidei, medicamentul a fost administrat fără a ține cont de aportul de alimente. Astfel, lenalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că rata de absorbție orală a lenalidomidei este similară în rândul pacienților cu MM, SMD și LCM.

Distribuție

In vitro, legarea lenalidomidei marcată cu C^{14} de proteinele plasmatice a fost redusă. Valoarea medie a legării de proteinele plasmatice a fost de 23%, la pacienții cu mielom multiplu, și de 29%, la voluntarii sănătoși.

Lenalidomida este prezentă în sperma umană (< 0,01% din doză) după administrarea dozei de 25 mg/zi și este nedetectabilă în sperma subiecților sănătoși după 3 zile de la oprirea administrării substanței (vezi pct. 4.4).

Metabolizare și eliminare

Rezultatele studiilor *in vitro* privind metabolizarea la om indică faptul că lenalidomida nu este metabolizată de către enzimele citocromului P450, ceea ce sugerează faptul că este puțin probabil ca administrarea lenalidomidei în asociere cu medicamente care inhibă enzimele citocromului P450 să provoace interacțiuni medicamentoase metabolice la om. Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu are un efect inhibitor asupra CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A sau UGT1A1. Prin urmare, este improbabil ca lenalidomida să provoace vreo interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic, atunci când este administrată concomitent cu substraturi ale acestor enzime.

Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu este un substrat al proteinei umane rezistente la cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCPR), al transportorilor MRP1, MRP2 sau MRP3 ai proteinei multidrog-rezistente (multidrug resistance protein, MRP), al transportorilor anionici organici (TAO) TAO1 și TAO3, al polipeptidei anionice organice transportoare 1B1 (TAOP1B1), al transportorilor cationici organici (TCO) TCO1 și TCO2, al proteinei de respingere a mai multor medicamente și toxinelor MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) și al transportorilor cationici organici noi (TCON) TCON1 și TCON2.

Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu are un efect inhibitor asupra pompei de export a

sărilor biliare umane (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 și OCT2.

Majoritatea lenalidomidei este eliminată prin excreție renală. La persoanele cu funcție renală normală, excreția renală asigură 90% din clearance-ul total al medicamentului, 4% din lenalidomidă eliminându-se prin materiile fecale.

Lenalidomida este slab metabolizată, 82% din doză fiind eliminată sub formă nemodificată prin urină. Hidroxi-lenalidomida și N-acetil-lenalidomida reprezintă 4,59% și, respectiv 1,83% din doza eliminată. Clearance-ul renal al lenalidomidei depășește rata de filtrare glomerulară și, prin urmare, aceasta este cel puțin secretată activ într-o oarecare măsură.

La dozele de 5-25 mg/zi, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 3 ore la voluntarii sănătoși și este cuprins în intervalul 3-5 ore la pacienții cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice sau limfom cu celule de manta.

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii clinice specifice pentru a evalua farmacocinetica lenalidomidei la vârstnici. Analizele farmacocinetice populaționale au inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 39 și 85 de ani și indică faptul că vârsta nu influențează clearance-ul lenalidomidei (expunerea plasmatică). Deoarece pacienții vârstnici prezintă o probabilitate mai mare de a avea o funcție renală scăzută, alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai lenalidomidei au fost studiați la subiecți cu insuficiență renală datorată unor afecțiuni, altele decât cele maligne. În acest studiu s-au utilizat două metode pentru clasificarea funcției renale: clearance-ul creatininei urinare, măsurat în decurs de 24 ore, și clearance-ul creatininei, estimat prin formula Cockcroft-Gault. Rezultatele indică o scădere a clearance-ului total al lenalidomidei, care survine odată cu reducerea funcției renale (< 50 ml/minut), ceea ce determină o creștere a ASC. ASC a crescut de aproximativ 2,5 ori, 4 ori și 5 ori la subiecții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă și, respectiv, cu boală renală în stadiul terminal, comparativ cu grupul de subiecți cu funcție renală normală și subiecți cu insuficiență renală ușoară. Timpul de înjumătățire plasmatică a lenalidomidei a crescut de la aproximativ 3,5 ore, la pacienții cu un clearance al creatininei > 50 ml/minut, la peste 9 ore, la pacienții cu funcție renală redusă < 50 ml/minut. Cu toate acestea, insuficiența renală nu modifică absorbția orală a lenalidomidei. Valorile C_{max} au fost similare la indivizii sănătoși și la pacienții cu insuficiență renală. Aproximativ 30% din medicamentul prezent în organism a fost eliminat într-o singură ședință de dializă, cu durată de 4 ore. Recomandările privind ajustările de doze pentru pacienții cu insuficiență renală sunt descrise la pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Analizele farmacocinetice populaționale au inclus pacienți cu insuficiență hepatică ușoară ($N=16$, bilirubină totală între >1 și $\leq 1,5 \times$ LSN sau $AST > LSN$) și indică faptul că insuficiența hepatică ușoară nu influențează clearance-ul lenalidomidei (expunerea plasmatică). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Alți factori intrinseci

Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că greutatea corporală (33 - 135 kg), sexul, rasa și tipul de malignități hematologice (MM, SMD sau LCM) nu au un efect relevant din punct de vedere clinic asupra clearance-ului lenalidomidei la pacienți adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a efectuat un studiu privind dezvoltarea embriofetală la maimuță cărora li s-a administrat lenalidomidă în doze de 0,5 până la 4 mg/kg și zi. Rezultatele acestui studiu indică faptul că lenalidomida a provocat malformații externe, incluzând anus imperforat și malformații ale extremităților superioare și inferioare (părți îndoite, scurtate, malformate, cu rotație anormală și/sau absențe ale unor părți ale extremităților, oligo - și/sau polidactilie) la descendenții femelelor de maimuță cărora li s-a administrat substanța activă în timpul gestației.

De asemenea, la unii fetoși s-au observat diferite efecte viscerale (modificări de culoare, focare roșii în diferite organe, masă incoloră, de mici dimensiuni, situată deasupra valvei atrio-ventriculare, vezică biliară mică, diafragm malformat).

Lenalidomida are potențialul de a determina o toxicitate acută; la rozătoare, doza minimă letală după administrarea orală a fost > 2000 mg/kg și zi. Administrarea repetată, pe cale orală, a 75, 150 și 300 mg/kg și zi la șobolan, pe o durată de până la 26 săptămâni, a determinat o creștere reversibilă a mineralizării calicelui renal, pentru toate cele 3 doze; creșterea cea mai pronunțată a fost observată la femele. Doza la care nu s-a observat nici o reacție adversă (*no observed adverse effect level, NOAEL*) se consideră a fi mai mică de 75 mg/kg și zi; această doză este de aproximativ 25 ori mai mare decât expunerea zilnică la om, calculată pe baza ASC. La maimuță, administrarea repetată, pe cale orală, a 4 și 6 mg/kg și zi, pe o durată de până la 20 săptămâni, a determinat mortalitate și toxicitate semnificativă (scădere ponderală marcată, scăderea numărului de eritrocite, leucocite și trombocite, hemoragii multiple de organ, inflamația tractului gastro-intestinal, atrofie limfoidă și atrofia măduvei osoase). La maimuță, administrarea repetată, pe cale orală, a 1 și 2 mg/kg și zi, pe o durată de până la un an, a determinat modificări reversibile ale celularității măduvei osoase, o scădere ușoară a raportului dintre celulele mieloide/eritroide și atrofie timică. La doza de 1 mg/kg și zi s-a observat o scădere ușoară a numărului de leucocite; această doză corespunde aproximativ aceleiași doze la om, calculată pe baza ASC.

Studiile de mutagenză *in vitro* (mutații bacteriene, teste efectuate pe limfocite umane, testul limfomului, efectuat la șoarece, transformarea celulelor embrionare de hamster Syrian) și *in vivo* (testul micronucleilor, efectuat la șobolan) nu au demonstrat existența unor efecte asociate medicamentului, nici la nivel genic și nici la nivel cromozomial. Nu s-au efectuat studii de carcinogenză cu lenalidomida.

Anterior s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării la iepure. În aceste studii, iepurilor li s-a administrat oral lenalidomidă în doze de 3, 10 și 20 mg/kg și zi. La dozele de 10 și 20 mg/kg și zi s-a observat absența lobului pulmonar intermediar, dependentă de doză, iar la doza de 20 mg/kg și zi s-a observat apariția ectopiilor renale. Cu toate că aceste efecte au fost observate la doze toxice pentru mamă, ele pot fi atribuite unui efect direct. La dozele de 10 și 20 mg/kg și zi s-au observat, de asemenea, modificări ale țesuturilor moi și modificări scheletice fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule

Gelatină
Oxid negru de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)

Lenalidomide Accord 5 mg și Lenalidomide Accord 25 mg capsule

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule

Gelatină
Oxid roșu de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)

Lenalidomide Accord 10 mg și Lenalidomide Accord 20 mg capsule

Gelatină
Indigotină (E132)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)

Lenalidomide Accord 15 mg capsule

Gelatină
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)

Cerneală pentru inscripționare

Shellac
Propilenglicol (E1520)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Hidroxid de potasiu
Dioxid de titan (E171)
Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lenalidomide Accord capsule este disponibil în blistere din OPA aluminiu PVC/ folie de aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze.

Cutie cu 7x1 sau 21x1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise sau zdrobite. Dacă pulberea de lenalidomidă vine în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată imediat și riguros cu apă și săpun. Dacă lenalidomida vine în contact cu mucoasele, acestea trebuie spălate bine cu apă.

Profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei.

Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.4).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie returnate farmacistului pentru eliminarea sigură în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule

EU/1/18/1316/001

EU/1/18/1316/002

Lenalidomide Accord 5 mg capsule

EU/1/18/1316/003

EU/1/18/1316/004

Lenalidomide Accord 7.5 mg capsule

EU/1/18/1316/005

EU/1/18/1316/012

Lenalidomide Accord 10 mg capsule

EU/1/18/1316/006

EU/1/18/1316/007

Lenalidomide Accord 15 mg capsule

EU/1/18/1316/008

EU/1/18/1316/009

Lenalidomide Accord 20 mg capsule

EU/1/18/1316/010

EU/1/18/1316/013

Lenalidomide Accord 25 mg capsule

EU/1/18/1316/011

EU/1/18/1316/014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018

Data ultimei reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
-
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**
 1. DAPP trebuie să adopte, de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente, detaliile unui program de acces controlat și trebuie să implementeze acest program la nivel național, pentru a se asigura că:

- Înainte de punerea pe piață a medicamentului, toți medicii care intenționează să prescrie Lenalidomide Accord, precum și toți farmaciștii care pot elibera Lenalidomide Accord vor primi o comunicare directă, adresată profesioniștilor din domeniul sănătății, descris în continuare.
 - Înainte de prescriere (de eliberare, dacă acest lucru este posibil, în funcție de decizia Autorității Naționale Competente), toți profesioniștii din domeniul sănătății care intenționează să prescrie (și să elibereze) Lenalidomide Accord vor primi un Pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care include următoarele elemente:
 - Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - Broșurile educative pentru pacienți
 - Cardul pacientului
 - Formulare pentru conștientizarea riscurilor
 - Informații privind unde poate fi găsit cel mai recent Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP)
2. DAPP trebuie să implementeze un program de prevenire a sarcinii (PPS) în fiecare stat membru. Detaliile PPS trebuie adoptate de comun acord cu Autoritățile Naționale Competente ale fiecărui stat membru, iar programul trebuie pus în aplicare înainte de punerea pe piață a medicamentului
 3. DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu Autoritatea Competentă Națională a fiecărui Stat Membru, înainte de punerea pe piață a medicamentului, textul final al comunicatului direct adresat profesioniștilor din domeniul sănătății, precum și conținutul Pachetului educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, și trebuie să se asigure că aceste documente conțin elementele cheie descrise în continuare.
 4. DAPP trebuie să aprobe implementarea programului de acces controlat în fiecare stat membru
 5. DAPP trebuie, de asemenea, să obțină acordul fiecărui stat membru cu privire la:
 - Detaliile implementării studiului privind siguranța după autorizare pentru indicația de SMD (SSPA SMD)

Elementele cheie care trebuie incluse

Comunicările directe adresate profesioniștilor din domeniul sănătății (înaintea punerii pe piață)

Comunicarea directă adresată profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să includă două componente:

- Un text principal, aprobat de către Comitetul pentru medicamentele de uz uman (CHMP)
- Cerințele naționale specifice, stabilite de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă, cu privire la:
 - Distribuția medicamentului
 - Procedurile pentru asigurarea luării tuturor măsurilor adecvate înainte de eliberarea Lenalidomide Accord

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente:

Broșura educativă pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- O scurtă introducere despre lenalidomidă
- Durata maximă a tratamentului prescris
 - 4 săptămâni pentru femei aflate la vârstă fertilă
 - 12 săptămâni pentru bărbați și femeile care nu se află la vârstă fertilă
- Necesitatea de a evita expunerea fetală datorită teratogenității lenalidomidei la animale și efectului teratogen prevăzut al lenalidomidei la om
- Îndrumări privind manipularea blisterului sau capsulei de Lenalidomide Accord pentru profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care au grijă de pacienți
- Obligațiile profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie sau să elibereze Lenalidomide Accord

- Necesitatea de a furniza recomandări complete și consiliere pentru pacienți
- Faptul că pacienții trebuie să fie capabili să respecte cerințele privind utilizarea Lenalidomide Accord în siguranță
- Necesitatea de a furniza pacienților broșura educativă corespunzătoare, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent
- Recomandări privind siguranța, aplicabile în cazul tuturor pacienților
 - Descrierea riscului de reacție de exacerbare tumorală la pacienții cu LCM și LF
 - Descrierea riscului de progresie către LMA la pacienții cu SMD, incluzând frecvențele de incidență din studiile clinice
 - Descrierea riscului de TMPS
 - Cerințele naționale specifice privind eliberarea lenalidomidei pe baza prescripției medicale
 - Mențiunea că eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului
 - Mențiunea că pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
- Descrierea PPS și clasificarea pacienților în funcție de sex și de potențialul reproductiv
 - Algoritmul pentru implementarea PPS
 - Criteriile de definire a femeilor aflate la vârsta fertilă și măsurile care trebuie luate de către medicul prescriptor în caz de incertitudine
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Descrierea PPS
 - Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficiente (inclusiv în cazul femeilor cu amenoree) și definirea acestor metode eficiente
 - Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - Medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează lenalidomidă
 - Medicul care prescrie lenalidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
 - Informații referitoare la testele de sarcină
 - Recomandări privind testele de sarcină adecvate
 - Înainte de inițierea tratamentului
 - În timpul tratamentului, în funcție de metoda contraceptivă
 - După încheierea tratamentului
 - Necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Lenalidomide Accord în cazul în care se suspicionează o sarcină
 - Necesitatea de a informa imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Recomandări privind siguranța aplicabile în cazul pacienților de sex masculin
 - Necesitatea de a evita expunerea fetală
 - Necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - În timpul tratamentului cu Lenalidomide Accord
 - Timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze
 - Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
 - Dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul urmează tratamentul cu Lenalidomide Accord sau la scurt timp după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Cerințe în cazul în care survine o sarcină

- Instrucțiuni de a opri imediat tratamentul cu Lenalidomide Accord în cazul în care se suspicionează o sarcină la pacienți de sex feminin
- Necesitatea de a oferi pacientei trimitere la un medic specialist sau cu experiență în teratologie și în diagnosticarea acesteia, pentru evaluare și recomandări
- Detaliile persoanei de contact la nivel local pentru raportarea imediată a oricărei sarcini suspectate
- Detaliile persoanei de contact la nivel local în vederea raportării reacțiilor adverse
- Detaliile SSPA SMD care să sublinieze faptul că, înaintea prescrierii Lenalidomide Accord, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să înroleze pacienții cu SMD în SSPA.

Broșurile educative pentru pacienți

Broșurile educative pentru pacienți sunt de trei tipuri:

- Broșură pentru pacientele aflate la vârsta fertilă și partenerii acestora
- Broșură pentru pacientele care nu se mai află la vârsta fertilă
- Broșură pentru pacienții de sex masculin

Toate broșurile educative pentru pacienți trebuie să conțină următoarele elemente:

- Lenalidomida are efect teratogen la animale și se prevede un efect teratogen la om
- Descrierea cardului pacientului și a necesității acestuia
- Instrucțiuni privind manipularea lenalidomidei pentru pacienți, persoanele care îi îngrijesc și membrii familiei
- Cerințele naționale specifice sau alte cerințe privind eliberarea medicamentului Lenalidomide Accord pe baza prescripției medicale
- Pacientul nu trebuie să dea Lenalidomide Accord altor persoane
- Pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperii dozelor) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
- Pacientul trebuie să-și informeze medicul privind apariția oricărui eveniment advers
- Eventualele capsule neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului
- Este în curs de desfășurare un studiu pentru colectarea informațiilor privind siguranța medicamentului și monitorizarea utilizării adecvate a acestuia, iar pacienții cu SMD trebuie incluși în studiu înainte de a începe tratamentul cu Lenalidomide Accord

Următoarele informații trebuie, de asemenea, să figureze în broșurile corespunzătoare:

Broșura pentru pacientele aflate la vârsta fertilă

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Descrierea PPS
- Necesitatea de a utiliza metode contraceptive eficace și definirea acestor metode eficace
- Dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - Medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează lenalidomidă
 - Medicul care prescrie lenalidomidă cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
- Informații referitoare la testele de sarcină
 - înainte de inițierea tratamentului
 - în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei), cel puțin din 4 în 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
 - după încheierea tratamentului
- Necesitatea de a întrerupe imediat tratamentul cu Lenalidomide Accord în cazul în care se suspicionează o sarcină
- Necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină

Broșura pentru pacienții de sex masculin

- Necesitatea de a evita expunerea fetală
- Necesitatea de a utiliza prezervative, dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
 - în timpul tratamentului cu Lenalidomide Accord (inclusiv în timpul întreruperilor dozei)
 - timp de cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze
- Dacă partenera rămâne gravidă, pacientul trebuie să-și informeze imediat medicul curant
- Interdicția de a dona spermă sau spermatozoizi în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord

Cardul pacientului sau un instrument echivalent

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele elemente:

- Verificarea că a avut loc consilierea adecvată
- Informații referitoare la potențialul reproductiv
- O casetă de bifare (sau ceva similar) pe care medicul o bifează pentru a confirma că pacientul folosește metode contraceptive eficiente (în cazul unei femei cu potențial fertil)
- Datele la care au fost efectuate testele de sarcină și rezultatele acestora

Formulare pentru conștientizarea riscurilor

Ar trebui să existe 3 tipuri de formulare pentru conștientizarea riscurilor:

- Femei aflate la vârsta fertilă
- Femei care nu se află la vârsta fertilă
- Pacienții de sex masculin

Toate formularele pentru conștientizarea riscurilor trebuie să cuprindă următoarele elemente:

- avertizarea pentru medicamente teratogene
- faptul că pacienții primesc consiliere adecvată înainte de începerea tratamentului
- afirmarea înțelegerii de către pacient a riscului lenalidomidei și a măsurilor PPS
- data consilierii
- detaliile pacientului, semnătura și data
- detaliile medicului care a prescris medicamentul, semnătura și data
- scopul acestui document așa cum este indicat în PPS: „Scopul formularului pentru conștientizarea riscurilor este pentru protejarea pacienților și a oricărui eventuali fetoși, prin asigurarea că pacienții sunt complet informați și înțeleg riscul teratogenității și a altor reacții adverse asociate cu folosirea lenalidomidei. Acesta nu este un contract și nu scutește pe nimeni de responsabilitățile care îi revin cu privire la folosirea sigură a medicamentului și la prevenirea expunerii fătului.”

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:
 - necesitatea de a evita expunerea fătului
 - dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă, nu trebuie să utilizeze lenalidomidă
 - pacienta înțelege necesitatea de a evita utilizarea de lenalidomidă în timpul sarcinii și de a aplica măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului
 - dacă trebuie să schimbe sau să oprească utilizarea metodei sale contraceptive, pacienta trebuie să informeze:
 - medicul care prescrie metoda contraceptivă cu privire la faptul că utilizează Lenalidomide Accord

- medicul care prescrie Lenalidomide Accord cu privire la faptul că a încetat să utilizeze sau a schimbat metoda contraceptivă
- necesitatea efectuării unor teste de sarcină înainte de tratamentul, cel puțin la fiecare 4 săptămâni în timpul tratamentului, precum și după tratament
- necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Lenalidomide Accord în cazul în care se suspicionează o sarcină
- necesitatea de a contacta imediat medicul curant în cazul în care se suspicionează o sarcină
- interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
- interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
- capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor pentru femeile care nu se află la vârsta fertilă, trebuie să includă, de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:

- interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
- interdicția de a dona sânge în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
- capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

Formularele pentru conștientizarea riscurilor, pentru pacienții de sex masculin, trebuie să includă de asemenea:

- Confirmarea că medicul a discutat despre următoarele:

- necesitatea de a evita expunerea fătului
- faptul că lenalidomida este depistată în spermă și necesitatea de a utiliza prezervative dacă partenera sexuală este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește metode contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat)
- dacă partenera sa rămâne gravidă, pacientul trebuie să își informeze imediat medicul curant și să utilizeze întotdeauna un prezervativ
- interdicția de a furniza medicamentul de tratament altei persoane
- faptul că nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în timpul întreruperilor dozei) și timp de cel puțin 7 zile după încheierea tratamentului cu Lenalidomide Accord
- capsulele neutilizate trebuie returnate farmacistului la încheierea tratamentului

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare la pacienții cu sindroame mielodisplazice (SMD) tratați cu lenalidomidă cu scopul obținerii de date privind siguranța administrării lenalidomidei la pacienții cu SMD și monitorizarea utilizării pentru indicații neaprobate oficial (<i>off-label</i>) (CC-5013-SMD-012).	Actualizări privind siguranța cu RPAS-uri Raportul final cu rezultatele studiului: • CC-5013-SMD-012, trimestrul 3 2023
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat (MMND), neeligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă cu scopul obținerii de date privind siguranța administrării lenalidomidei la pacienții cu MMND.	Actualizări privind siguranța cu RPAS-uri Raportul final cu rezultatele studiului: trimestrul 1 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 2,5 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.
Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/001 7x1 capsule
EU/1/18/1316/002 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 5 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 5 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.
Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/003 7x1 capsule
EU/1/18/1316/004 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

< cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 5 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 7,5 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/012 7x1 capsule
EU/1/18/1316/005 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 10 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 10 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.

Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/006 7x1 capsule
EU/1/18/1316/007 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 10 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 15 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 15 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.
Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/008 7x1 capsule
EU/1/18/1316/009 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 15 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 20 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 20 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.
Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/013 7x1 capsule
EU/1/18/1316/010 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 20 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lenalidomide Accord 25 mg capsule
lenalidomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 25 mg lenalidomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă
7x1 capsule
21x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIONARE: Risc de defecte grave la naștere. A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.
Trebuie să urmați Programul de prevenire a sarcinii pentru lenalidomidă

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1316/014 7x1 capsule
EU/1/18/1316/011 21x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lenalidomide Accord 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomide Accord 25 mg capsule
lenalidomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule
Lenalidomide Accord 5 mg capsule
Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule
Lenalidomide Accord 10 mg capsule
Lenalidomide Accord 15 mg capsule
Lenalidomide Accord 20 mg capsule
Lenalidomide Accord 25 mg capsule

lenalidomidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- **Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.**
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lenalidomide Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lenalidomide Accord
3. Cum să luați Lenalidomide Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lenalidomide Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lenalidomide Accord și pentru ce se utilizează

Ce este Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord conține substanța activă „lenalidomidă”. Acest medicament aparține unui grup de medicamente care pot afecta modul în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar.

Pentru ce se utilizează Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord este utilizat la adulți pentru:

- Mielom multiplu
- Sindroame mielodisplazice
- Limfom cu celule de manta
- Limfom folicular

Mielomul multiplu

Mielomul multiplu este un tip de cancer care afectează un anumit fel de globule albe sanguine, numite plasmocite. Aceste celule se adună în măduva osoasă și se înmulțesc necontrolat. Acest lucru poate afecta oasele și rinichii.

În general, nu există vindecare pentru mielomul multiplu. Cu toate acestea, semnele și simptomele pot fi reduse în mare măsură sau dispărea pentru o perioadă de timp. Aceasta se numește „răspuns”.

Mielom multiplu nou diagnosticat – la pacienții la care s-a efectuat un transplant de măduvă osoasă
Lenalidomide Accord este utilizat ca terapie de întreținere după ce pacienții s-au recuperat suficient în urma unui transplant de măduvă osoasă.

Mielom multiplu nou diagnosticat – la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de măduvă osoasă

Lenalidomide Accord este luat cu alte medicamente:

Acestea pot include:

- un medicament pentru chimioterapie numit „bortezomib”
- cu un medicament antiinflamator numit „dexametazonă”
- cu un medicament pentru chimioterapie numit „melfalan”
- și un medicament imunosupresor numit „prednison”.

Veți lua aceste alte medicamente la începutul tratamentului, iar apoi vei continua să luați numai lenalidomidă.

În cazul aveți vârsta de 75 de ani sau peste sau suferiți de probleme renale moderate până la severe - medicul dumneavoastră vă va verifica cu atenție înainte de începerea tratamentului.

Mielom multiplu – la pacienții cărora li s-a administrat un tratament anterior

Lenalidomide Accord se administrează în asociere cu un medicament antiinflamator numit „dexametazonă”.

Lenalidomida poate opri agravarea semnelor și simptomelor mielomului multiplu. S-a arătat, de asemenea, că acesta întârzie reapariția mielomului multiplu în urma tratamentului.

Sindroamele mielodisplazice (SMD)

SMD reprezintă un grup de mai multe afecțiuni diferite ale sângelui și măduvei osoase. Globulele sanguine devin anormale și nu funcționează în mod corespunzător. Pacienții pot prezenta o varietate de semne și simptome, incluzând un număr scăzut de globule roșii sanguine (anemie), necesitatea efectuării unei transfuzii de sânge și riscul apariției unei infecții.

Lenalidomide Accord este utilizat, singur, pentru tratamentul pacienților adulți care au fost diagnosticați cu SMD, în cazul în care sunt întrunite următoarele condiții:

- aveți nevoie de transfuzii de sânge periodice pentru tratamentul numărului mic de globule roșii din sânge („anemie dependentă de transfuzie”)
- aveți o anomalie a celulelor din măduva osoasă, numită „anomalie citogenetică prin deleție 5q izolată”. Aceasta înseamnă că organismul dumneavoastră nu poate produce suficiente celule sanguine sănătoase.
- alte tratamente au fost utilizate anterior, nu sunt adecvate sau nu acționează suficient de bine.

Lenalidomide Accord poate crește numărul de globule sanguine roșii sănătoase pe care le produce organismul prin scăderea numărului de globule anormale:

- acest lucru poate reduce numărul de transfuzii sanguine necesare. Este posibil să nu fie necesare transfuzii.

Limfomul cu celule de manta (LCM)

LCM este un cancer al unei părți a țesutului imun (țesutul limfatic), care afectează un tip de celule albe numite limfocite B sau celule B. LCM este o boală în care limfocitele B cresc în mod necontrolat și se acumulează în țesutul limfatic, măduva spinării sau sânge.

Lenalidomide Accord este utilizat, singur, pentru tratamentul pacienților adulți cărora li s-au administrat anterior alte medicamente.

Limfom folicular (LF)

LF este un cancer cu creștere lentă, care afectează limfocitele B. Acestea sunt un tip de celule albe care ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Când aveți LF, se pot aduna prea multe din aceste limfocite B în sânge, măduva osoasă, ganglionii limfatici și splină.

Lenalidomida se administrează în asociere cu un alt medicament, numit rituximab, pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular tratat anterior.

Cum acționează Lenalidomide Accord

Lenalidomida acționează prin afectarea sistemului imunitar al organismului dumneavoastră și prin atacarea directă a cancerului. Acțiunea sa are loc în câteva moduri diferite:

- oprește dezvoltarea celulelor canceroase
- oprește creșterea vaselor de sânge din țesutul canceros
- stimulează o parte a sistemului imunitar pentru a ataca celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lenalidomide Accord

Înainte de a începe tratamentul cu Lenalidomide Accord, trebuie să citiți prospectul tuturor medicamentelor care se administrează în asociere cu Lenalidomide Accord.

Nu luați Lenalidomide Accord

- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă planificați să rămâneți gravidă, **deoarece se prevede că lenalidomida are efecte dăunătoare asupra fătului** (vezi pct. 2, „Sarcina, alăptarea și contracepția – informații pentru bărbați și femei”).
- dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu excepția cazului în care respectați toate măsurile necesare pentru a nu rămâne gravidă (vezi pct. 2, „Atenționări și precauții” și „Sarcina, alăptarea și contracepția – informații pentru bărbați și femei”). Dacă este posibil să rămâneți gravidă, cu ocazia fiecărei prescrieri a medicamentului, medicul dumneavoastră va consemna faptul că au fost luate măsurile necesare și vă va înmâna această confirmare.
- dacă sunteți alergic la lenalidomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, nu luați lenalidomidă. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte de a lua Lenalidomide Accord, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală:

- dacă ați avut cheaguri de sânge în trecut – în timpul tratamentului aveți un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge în vene și artere
- dacă aveți orice semne de infecție, de exemplu tuse sau febră
- dacă aveți sau ați avut vreodată în trecut o infecție virală, mai ales infecție cu virusul hepatitei B, varicela zoster, infecție cu HIV. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră. Tratamentul cu lenalidomidă poate cauza activarea din nou a virusului la pacienții care sunt purtători ai acestuia. Acest lucru determină recurența infecției. Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ați avut vreodată o infecție cu virusul hepatitei B
- dacă aveți probleme ale rinichilor – este posibil ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza de lenalidomidă
- dacă ați avut un infarct miocardic, ați avut vreodată un cheag de sânge, sau dacă fumați, aveți tensiunea arterială mare sau valori mari ale colesterolului
- dacă ați avut o reacție alergică în timp ce luați talidomidă (un alt medicament utilizat în tratamentul mielomului multiplu), cum sunt erupție pe piele, mâncărime, inflamații, amețeli sau dificultăți la respirație

- ați avut în trecut o asociere dintre următoarele simptome: erupție pe piele întinsă, înroșirea pielii, temperatură crescută, simptome asemănătoare gripei, creșterea enzimelor ficatului, anomalii ale valorilor biologice sanguine (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți – acestea sunt semne ale unei reacții severe a pielii, denumită reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscută și sub numele de DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament. (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”).

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus, spuneți-i medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de începerea tratamentului.

În orice moment pe durata tratamentului sau după acesta, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți vedere încețoșată, vedere dublă sau vă pierdeți vederea, aveți dificultăți de vorbire, slăbiciune la nivelul unui braț sau al unui picior, modificarea mersului, sau probleme de echilibru, amorțeală persistentă, reducerea senzațiilor sau pierderea senzațiilor, pierderea memoriei sau confuzie. Toate acestea pot fi simptomele unei boli grave a creierului, care poate cauza decesul, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă aveți aceste simptome înainte de tratamentul cu lenalidomidă, informați-l pe medicul dumneavoastră despre orice modificare a acestor simptome.
- manifestați senzație de lipsă de aer, oboseală, amețeală, durere toracică, bătăi mai rapide ale inimii sau umflarea picioarelor sau gleznelor. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni grave cunoscute sub denumirea de hipertensiune pulmonară (vezi pct. 4).

Analize și examinări

Înainte și în timpul tratamentului cu lenalidomidă vi se vor face, în mod periodic, analize de sânge. Acest lucru este din cauză că Lenalidomide Accord poate determina scăderea numărului de celule sanguine care luptă împotriva infecțiilor (globulele albe) și a numărului de celule care ajută la coagularea sângelui (trombocite). Medicul vă va solicita să faceți analize de sânge:

- înainte de tratamentul
- în fiecare săptămână, în decursul primelor 8 săptămâni de tratament
- apoi cel puțin o dată pe lună, după aceea.

Puteți fi evaluat(ă) pentru semne de probleme cardiopulmonare înainte și în timpul tratamentului cu lenalidomidă.

Pentru pacienții cu SMD aflați în tratament cu lenalidomidă

Dacă aveți SMD, puteți avea șanse mai mari de a dezvolta o afecțiune mai avansată, numită leucemie mieloidă acută (LMA). În plus, nu se cunoaște cum influențează Lenalidomide Accord posibilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați LMA. Prin urmare, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize pentru a verifica semnele care pot anticipa mai bine probabilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați LMA în timpul tratamentului cu Lenalidomide Accord.

Pentru pacienții cu LCM aflați în tratament cu lenalidomidă

Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge:

- înainte de tratament
- în fiecare săptămână, în decursul primelor 8 săptămâni (2 cicluri) de tratament
- după aceea la fiecare 2 săptămâni în ciclurile 3 și 4 (pentru mai multe informații, vezi pct. 3 „Ciclu de tratament”)
- după aceea, la începutul fiecărui ciclu de tratament și
- cel puțin o dată pe lună.

Pentru pacienții cu LF aflați în tratament cu lenalidomidă

Medicul dumneavoastră vă va solicita să efectuați o analiză de sânge:

- înainte de tratament
- în fiecare săptămână, în decursul primelor 3 săptămâni (1 ciclu) de tratament

- după aceea la fiecare 2 săptămâni în ciclurile 2 - 4 (pentru mai multe informații, vezi pct. 3 „Ciclul de tratament”)
- după aceea, la începutul fiecărui ciclu de tratament și
- cel puțin o dată pe lună.

Medicul dumneavoastră poate examina dacă aveți o cantitate totală crescută de țesut tumoral în organism, inclusiv în măduva osoasă. Aceasta poate cauza o afecțiune în care tumorile se descompun și provoacă apariția unor concentrații neobișnuite de substanțe chimice în sânge, care pot provoca insuficiență renală (această afecțiune este numită sindrom de liză tumorală).

Medicul dumneavoastră poate examina dacă prezentați modificări ale pielii, cum sunt pete roșii sau erupții pe piele.

În funcție de rezultatele analizelor de sânge și de starea dumneavoastră generală, medicul vă poate modifica doza de lenalidomidă sau vă poate întrerupe tratamentul. Dacă sunteți nou diagnosticat, medicul dumneavoastră poate evalua tratamentul și în funcție de vârsta sau de alte eventuale afecțiuni pe care le-ați putea avea.

Donarea de sânge

În timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după încheierea acestuia nu trebuie să donați sânge.

Copii și adolescenți

Lenalidomida nu este recomandată pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici și persoanele cu probleme de rinichi

Dacă aveți vârsta de 75 de ani sau mai mare sau dacă aveți probleme moderate până la severe ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă va evalua cu atenție înainte de începerea tratamentului.

Lenalidomide Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Acest lucru se datorează faptului că lenalidomida poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează lenalidomida.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- unele medicamente utilizate pentru a preveni sarcina, cum sunt contraceptivele orale, deoarece acestea pot să nu mai acționeze
- unele medicamente utilizate pentru probleme ale inimii – cum este digoxina
- unele medicamente utilizate pentru subțierea sângelui – cum este warfarina.

Sarcina, alăptarea și contracepția – informații pentru bărbați și femei

Sarcina

Pentru femeile care utilizează lenalidomidă

- Nu luați lenalidomidă dacă sunteți gravidă, deoarece se prevede că medicamentul are efecte dăunătoare asupra fătului.
- Nu rămâneți gravidă în timp ce luați lenalidomidă. În consecință, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente dacă vă aflați în perioada fertilă (vezi „Contracepția” mai jos).
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu lenalidomidă, întrerupeți tratamentul și să vă informați imediat medicul.

Pentru bărbații care utilizează lenalidomidă

- Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timp ce dumneavoastră luați lenalidomidă, informați-vă imediat medicul. Se recomandă ca ea să se adreseze medicului pentru precizări.
- Trebuie, de asemenea, să utilizați metode contraceptive eficiente (vezi „Contracepția” mai jos).

Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați lenalidomidă, deoarece nu se știe dacă lenalidomida trece în laptele matern.

Contracepția

Pentru femeile care utilizează lenalidomidă

Înainte de a începe tratamentul, discutați cu medicul dacă sunteți aptă să rămâneți gravidă, chiar dacă dumneavoastră credeți că acest lucru este improbabil.

Dacă sunteți aptă să rămâneți gravidă

- veți face teste de sarcină sub supravegherea medicului dumneavoastră (înaintea fiecărui tratament, o dată la 4 săptămâni în timpul tratamentului și cel puțin după 4 săptămâni de la terminarea tratamentului), cu excepția femeilor la care s-a confirmat că trompele uterine au fost secționare și ligaturate, pentru a împiedica ajungerea ovulelor în uter (sterilizare tubară)

ȘI

- trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente timp de cel puțin 4 săptămâni înainte începerii tratamentului, în timpul tratamentului și timp de 4 săptămâni după terminarea tratamentului. Medicul dumneavoastră vă va recomanda o metodă contraceptivă adecvată.

Pentru bărbații care utilizează lenalidomidă

Lenalidomida trece în sperma umană. Dacă partenera dumneavoastră este gravidă sau poate rămâne gravidă și nu utilizează metode contraceptive eficiente, dumneavoastră trebuie să utilizați prezervative pe durata tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după tratament, chiar dacă ați făcut vasectomie. Nu trebuie să donați material seminal sau spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după terminarea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă sunteți amețit, obosit, somnolent, aveți vertij sau aveți vederea încețoșată după ce luați lenalidomidă.

Lenalidomide Accord conține lactoză

Lenalidomide Accord conține lactoză. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament, dacă vi s-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri.

3. Cum să luați Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord trebuie să vă fie administrat de către profesioniști din domeniul sănătății, cu experiență în tratamentul mielomului multiplu, SMD, LCM sau LF.

- Când lenalidomida este utilizată pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienți care nu pot suferi un transplant de măduvă osoasă sau au avut alte tratamente anterioare, medicamentul se administrează cu alte medicamente (vezi pct. 1 „Pentru ce se utilizează Lenalidomide Accord”).
- Când lenalidomida este utilizată pentru tratamentul mielomului multiplu la pacienți care au avut un transplant de măduvă osoasă sau pentru tratamentul pacienților cu SMD sau LCM, medicamentul se administrează singur.
- Când lenalidomida este utilizată pentru tratamentul limfomului folicular, medicamentul se administrează împreună cu un alt medicament numit rituximab.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă luați lenalidomidă în asociere cu alte medicamente, trebuie să consultați prospectele medicamentelor respective pentru informații suplimentare privind utilizarea și efectele acestora.

Ciclul de tratament

Lenalidomida se administrează în anumite zile, pe parcursul a 3 săptămâni (21 zile).

- Fiecare 21 de zile reprezintă un „ciclu de tratament”.

- În funcție de ziua din fiecare ciclu, veți lua unul sau mai multe dintre medicamente. Cu toate acestea, în unele zile nu veți lua niciun medicament.
- După încheierea fiecărui ciclu de 21 de zile, trebuie să începeți un ciclu „nou”, pe perioada următoarelor 21 de zile.

SAU

Lenalidomida se administrează în anumite zile, pe parcursul a 4 săptămâni (28 zile).

- Fiecare interval de 28 de zile reprezintă un „ciclu de tratament”.
- În funcție de ziua din fiecare ciclu, veți lua unul sau mai multe dintre medicamente. Cu toate acestea, în unele zile nu veți lua niciun medicament.
- După încheierea fiecărui ciclu de 28 de zile, trebuie să începeți un „ciclu” nou, pe perioada următoarelor 28 de zile.

Cât de multă lenalidomidă să luați

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va spune:

- cât de multă lenalidomidă trebuie să luați
- cât de mult trebuie să luați din celelalte medicamente, administrate în asociere cu lenalidomidă, dacă este cazul
- în ce zile ale ciclului de tratament să luați fiecare medicament.

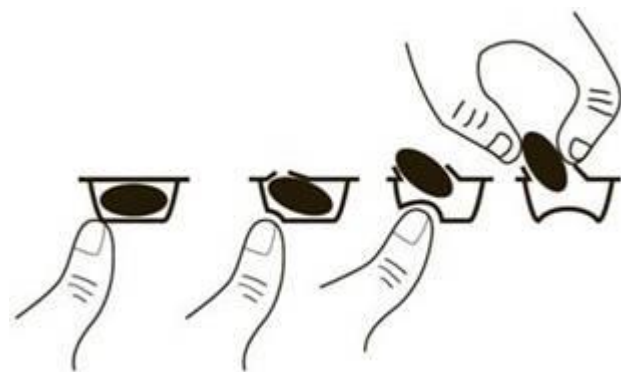
Cum și când să luați lenalidomidă

- Înghițiți capsulele întregi, de preferință cu apă.
- Nu sfărâmați, nu deschideți și nu mestecați capsulele. În cazul contactului cu pielea al unei capsule rupte de lenalidomidă, spălați pielea imediat și complet cu apă și săpun.
- Profesioniștii din domeniul sănătății, persoanele care au grijă de pacienți și membrii familiei trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie scoase apoi cu grijă, pentru a preveni expunerea pielii, plasate într-o pungă sigilabilă din plastic polietilenic și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate apoi bine, cu săpun și apă. Femeile gravide sau care suspectează că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula.
- Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.
- Trebuie să luați lenalidomida la aproximativ aceeași oră în zilele programate.

Tratamentul cu acest medicament

Pentru a scoate capsula din blister:

- apăsați un singur capăt al capsulei în afară, pentru a-l împinge prin folie
- nu apăsați pe centrul capsulei, întrucât aceasta se poate rupe.



Durata tratamentului cu lenalidomidă

Lenalidomida se administrează în cicluri de tratament, fiecare ciclu având o durată de 28 zile (vezi mai sus, „Ciclu de tratament”). Trebuie să continuați ciclurile de tratament, până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți tratamentul.

Dacă luați mai multă lenalidomidă decât trebuie

Dacă luați mai mult lenalidomidă decât v-a fost prescris, informați-vă imediat medicul.

Dacă uitați să luați lenalidomidă

Dacă uitați să luați lenalidomida la ora obișnuită și

- au trecut mai puțin de 12 ore - luați-vă imediat capsula
- au trecut mai mult de 12 ore - nu luați capsula. Luați următoarea capsulă la ora obișnuită, în ziua următoare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu mai luați Lenalidomide Accord și adresați-vă imediat medicului dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- Urticarie, erupții trecătoare pe piele, umflare a ochilor, gurii sau feței, dificultăți de respirație sau mâncărimi, care pot fi simptomele unor tipuri grave de reacții alergice, numite angioedem și reacție anafilactică.
- Reacție alergică gravă, care poate apărea inițial sub forma unei erupții trecătoare pe piele într-o singură zonă, dar se poate răspândi, producând descuamarea extinsă a pielii pe întreaga suprafață a corpului (sindrom Stevens-Johnson și/sau necroliză epidermică toxică).
- Erupție întinsă pe piele, temperatură corporală mare, creșterea valorilor enzimelor ficatului, anomalii ale valorilor biologice ale sângelui (eozinofilie), ganglioni limfatici măriți și implicarea altor organe (reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice, cunoscut și sub numele de DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament). Vezi și pct. 2.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse grave:

- Febră, frisoane, durere de gât, tuse, ulceratii la nivelul gurii sau orice alte simptome de infecție inclusiv cele ale sângelui (septicemie)
- Sângerare sau contuzie (vânătăie) care a apărut în absența unei loviri
- Durere în piept sau la nivelul piciorului
- Dificultăți de respirație
- Durere în oase, slăbiciune musculară, confuzie sau oboseală, care pot fi cauzate de concentrațiile mari ale calciului în sânge.

Lenalidomide Accord poate determina scăderea numărului de globule albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor, dar și a numărului de celule din sânge care ajută la coagularea acestuia (trombocite), ceea ce poate duce la tulburări hemoragice cum sunt sângerările din nas și apariția de vânătăi.

Lenalidomide Accord poate, de asemenea, să determine formarea de cheaguri de sânge în vene (tromboze).

Alte reacții adverse

Este important de remarcat faptul că un număr mic de pacienți pot dezvolta un tip suplimentar de cancer și este posibil ca acest risc să fie crescut în cazul tratamentului cu lenalidomidă. Prin urmare, medicul dumneavoastră trebuie să evalueze cu atenție beneficiul și riscul când vi se prescrie lenalidomidă.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- scăderea numărului de globule roșii sanguine, ceea ce poate provoca anemie care determină oboseală și slăbiciune

- erupții pe piele, mâncărime
- crampe musculare, slăbiciune musculară, dureri musculare, durere osoasă, durere la nivelul articulațiilor, durere de spate, durere la nivelul extremităților
- inflamație generalizată, inclusiv umflarea brațelor și a picioarelor
- slăbiciune, oboseală
- febră și simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, dureri musculare, dureri de cap, dureri de ureche, tuse și frisoane
- amorțeală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul pielii, dureri la nivelul mâinilor sau picioarelor, amețelă, tremurături, creșterea durerii, a dimensiunii tumorii, înroșire în jurul tumorii
- scăderea poftei de mâncare, modificări ale gustului alimentelor
- intensificarea durerii, mărirea dimensiunilor tumorii sau înroșire în jurul tumorii
- scădere în greutate
- constipație, diaree, greață, vărsături, durere de stomac, senzație de arsură în capul pieptului
- niveluri mici ale potasiului sau calciului și/sau sodiului în sânge
- funcție redusă a glandei tiroide
- dureri ale piciorului (care pot fi un simptom de tromboză), dureri în piept sau dificultăți de respirație (care pot fi simptome datorate unor cheaguri de sânge în plămâni, afecțiune numită embolie pulmonară)
- infecții de orice tip, inclusiv infecția sinusurilor care înconjoară nasul, infecții ale plămânilor și tractului respirator superior
- dificultăți de respirație
- încețoșarea vederii
- opacifierea ochiului (cataractă)
- probleme ale rinichilor, care includ funcție inadecvată a rinichilor sau incapacitatea de a menține funcția normală,
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului
- creșterea rezultatelor testelor funcției ficatului
- modificări ale nivelurilor unei proteine din sânge care poate cauza inflamația arterelor (vasculită)
- creșteri ale glicemiei (diabet)
- scăderi ale glicemiei
- dureri de cap
- sângerare din nas
- uscarea a pielii
- depresie, modificări ale dispoziției, dificultăți de somn
- tuse
- scăderea tensiunii arteriale
- o senzație vagă de disconfort corporal, senzație de rău
- inflamație la nivelul gurii însoțită de durere, uscarea gurii
- deshidratare

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- distrugerea globulelor roșii din sânge (anemie hemolitică)
- anumite tipuri de tumori ale pielii
- sângerări ale gingiilor, stomacului sau intestinelor
- creșterea tensiunii arteriale, ritm al inimii lent, rapid sau neregulat
- creșterea cantității unei substanțe produse prin dezintegrarea normală și anormală a globulelor roșii din sânge
- creșterea concentrațiilor unui tip de proteină care indică prezența unei inflamații în corp
- închiderea culorii pielii, modificări ale culorii pielii ca urmare a sângerării dedesubtul acesteia, de obicei provocată de vânătăi, umflare a pielii din cauza prezenței sângelui; vânătăi
- creșterea cantității de acid uric în sânge
- erupții pe piele, înroșirea pielii, crăparea pielii, descumarea sau cojirea pielii, urticarie
- mâncărimi, transpirații crescute, transpirații nocturne
- dificultăți la înghițire, durere în gât, dificultăți privind calitatea vocii sau schimbări ale vocii

- curgerea nasului
- producerea unei cantități de urină mult mai mici sau mult mai mari decât cea normală sau incapacitatea controlului urinării
- eliminare de sânge în urină
- dificultăți de respirație, mai ales în poziție culcat (care pot fi un simptom de insuficiență cardiacă)
- dificultate în obținerea unei erecții
- atac vascular cerebral, leșin, vertij (probleme la nivelul urechii interne care determină senzația că totul se învâрте), pierderea temporară a cunoștinței
- dureri în piept care iradiază în brațe, gât, maxilar, spate sau stomac, transpirații abundente și respirație dificilă, stare de rău sau vărsături (care pot fi simptomele unui atac de cord/infarct miocardic)
- slăbiciune musculară, lipsă de energie
- durere la nivelul cefei, durere la nivelul pieptului
- frisoane
- inflamația articulațiilor
- fluxul bilei de la nivelul ficatului încetinit sau blocat
- niveluri mici de fosfat sau magneziu în sânge
- depresie
- dificultăți de vorbire
- leziune a ficatului
- tulburări de echilibru, dificultăți de mișcare
- surditate, țuituri în urechi (tinnitus)
- durere a nervilor, senzație anormală neplăcută în special la atingere
- o cantitate excesivă de fier în organism
- sete
- confuzie
- dureri dentare
- cădere care poate cauza vătămări

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100):

- sângerări în interiorul craniului
- probleme circulatorii
- pierderea vederii
- pierderea apetitului sexual (libidoului)
- eliminarea unei cantități mari de urină, însoțită de durere osoasă și slăbiciune, care pot fi simptome ale unei tulburări a rinichilor (sindromul Fanconi)
- pigmentarea galbenă a pielii, membranelor mucoase sau ochilor (icter), scaune de culoare deschisă, urină de culoare închisă, mâncărimea pielii, erupție pe piele, durere sau umflarea stomacului – acestea pot fi simptomele unei afectări a ficatului (tulburare hepatică).
- dureri de stomac, balonare sau diaree, care pot fi simptome ale unei inflamări a intestinului gros (numită colită sau cecită)
- deteriorarea celulelor rinichilor (numită necroză tubulară renală)
- modificări ale culorii pielii, sensibilitate la lumina soarelui
- sindrom de liză tumorală – complicații metabolice care pot apărea în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar în afara tratamentului. Aceste complicații pot fi provocate de producții de scindare ai celulelor canceroase pe cale de distrugere și pot include următoarele: modificări ale parametrilor chimici ai sângelui - concentrații crescute de potasiu, fosfor, acid uric și concentrații scăzute de calciu, care pot duce în continuare la modificări ale funcției renale, ale bățăilor inimii, la convulsii și uneori la deces
- creșterea tensiunii arteriale în vasele de sânge care alimentează plămânii (hipertensiune pulmonară).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- durere apărută brusc sau durere ușoară care se agravează în partea de sus a stomacului și/sau spate, care persistă timp de câteva zile, posibil însoțită de greață, vărsături, febră și puls rapid – aceste simptome pot fi cauzate de inflamarea pancreasului.
- respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau tuse seacă, care pot reprezenta simptome ale inflamației țesuturilor pulmonare.
- S-au observat cazuri rare de ruptură musculară (durere, slăbiciune sau inflamație la nivelul mușchiului) care poate duce la probleme cu rinichii (rabdomioliză); unele dintre acestea au apărut când lenalidomida s-a administrat împreună cu o statină (un tip de medicamente pentru scăderea colesterolului).
- O boală care afectează pielea cauzată de inflamația vaselor de sânge mici, însoțită de dureri articulare și febră (vasculită leucocitoclastică).
- Perforația peretelui stomacului sau intestinului. Aceasta poate provoca infecții foarte grave. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți durere de stomac severă, febră, greață, vărsături, sânge în scaun sau modificări ale tranzitului intestinal.
- Infecții virale, inclusiv infecție cu virusul herpes zoster (numită și „zona zoster”, o boală virală care cauzează o erupție dureroasă pe piele, cu bășici) și reapariția infecției cu virusul hepatitei B (care poate cauza îngălbenirea pielii și a ochilor, colorație maro-închis a urinei, durere în partea dreaptă a abdomenului, febră și senzație de greață sau vărsături).
- Respingere transplant de organ solid (precum rinichi, cord).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lenalidomide Accord

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că este deteriorat sau prezintă semne de desigilare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, oxid negru de fer (E172), dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 5 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 7,5 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 7,5 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 10 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 10 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, indigotină (E132), oxid galben de fer (E172) și dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 15 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 15 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 20 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 20 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, indigotină (E132), oxid galben de fer (E172) și dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Lenalidomide Accord 25 mg capsule:

- Substanța activă este lenalidomida. Fiecare capsulă conține lenalidomidă 25 mg.

- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: lactoză, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - învelișul capsulei: gelatină, dioxid de titan (E171)
 - cerneală pentru inscripționare: cerneală neagră și verde (care conține shellac, propilenglicol (E1520), oxid negru de fer(E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), indigotină (E132) și hidroxid de potasiu)

Cum arată Lenalidomide Accord și conținutul ambalajului

Lenalidomide Accord 2,5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 5, cu lungimea de aproximativ 11,0-11,8 mm, cu capac gri și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „2,5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 5, cu lungimea de aproximativ 11,0-11,8 mm, cu capac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 7.5 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 4 cu lungimea de aproximativ 14,0-14,8 mm, cu capac mov și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „7,5 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 10 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 3 cu lungimea de aproximativ 15,4-16,2 mm, cu capac de culoare verde deschis și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „10 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 15 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 2 cu lungimea de aproximativ 17,4-18,2 mm, cu capac portocaliu opac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „15 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 20 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 1 cu lungimea de aproximativ 19,0-19,8 mm, cu capac verde opac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „20 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord 25 mg capsule

Capsule din gelatină de mărimea 0”cu lungimea de aproximativ 21,0-21,8, cu capac și corp alb opac, inscripționate cu „LENALIDOMIDE” cu cerneală neagră pe capac și „25 mg” cu cerneală verde pe corp, conținând o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomide Accord capsule este disponibil în blistere din OPA aluminiu PVC/ folie de aluminiu perforate pentru eliberarea unei doze.

Cutie cu 7x1 sau 21x1 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona,

s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.